

Attorney Docket: 029310.52539US  
PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: BERND SUNDERMANN ET AL.

Serial No.: not yet assigned

Filed: August 21, 2003

Title: SUBSTITUTED PROPANE-1,3-DIAMINE DERIVATIVES AND  
AND THE PHARMACEUTICAL USE THEREOF

CLAIM OF CONVENTION PRIORITY

Commissioner for Patents  
Washington, DC 20231

Sir:

Priority is hereby claimed based on the following foreign patent application:

Fed. Rep. of Germany

Application No. 101 08 307.6,

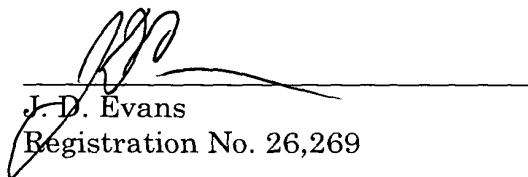
filed February 21, 2001,

and it is respectfully requested that the instant application be accorded the benefit  
of the filing date of said foreign application pursuant to the provisions of 35 U.S.C.  
§119.

In support of this claim, a duly certified copy of said foreign application is  
submitted herewith.

Respectfully submitted,

August 21, 2003



J. D. Evans  
Registration No. 26,269

CROWELL & MORING, LLP  
P.O. Box 14300  
Washington, DC 20044-4300  
Telephone No.: (202) 624-2500  
Facsimile No.: (202) 628-8844  
JDE:dcb

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung



**Aktenzeichen:** 101 08 307.6

**Anmeldetag:** 21. Februar 2001

**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH, Aachen/DE

**Bezeichnung:** Substituierte Propan-1,3-diamin-Derivate

**IPC:** C 07 C 211/40



**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 4. April 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Ebert".

Ebert

**Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen  
(G 3039)**

**Substituierte Propan-1,3-diamin-Derivate**

5

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Propan-1,3-diamin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.

10

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Therapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist.

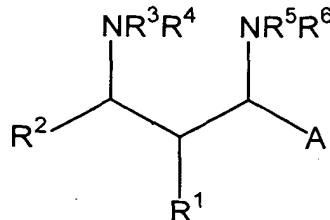
15

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen, wie z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung, limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

20

Der vorliegenden Erfindung liegt als Aufgabe zugrunde, analgetisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch zur Therapie chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst keine der Nebenwirkungen, die üblicherweise bei der Anwendung von Opioiden mit  $\mu$ -Rezeptoraffinität wie Morphin auftreten, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation, hervorrufen.

Diese Aufgabe wird durch die Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) gelöst, die analgetisch wirksam sind. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um substituierte 1,3-Propan-diamin-Derivate der allgemeinen Struktur (I) sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze

**I**

worin

- 10       $\text{R}^1$        $\text{C}_{1-12}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$  oder  
Aryl bedeutet,
- 10       $\text{R}^2$        $\text{C}_{1-12}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  
 $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$   
bedeutet,
- wobei
- 15       $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,  
oder
- 15       $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen  $-(\text{CH}_2)_m-$ , mit  $m = 2, 3, 4, 5$  oder  $6$ , bilden, wobei  
der  $-(\text{CH}_2)_m-$ -Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach  
mit  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , Aryl,  $\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$  und/oder  $\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$   
substituiert oder benzokondensiert ist;
- 20       $\text{R}^3$       H,  $\text{C}_{1-12}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  
Aryl,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  oder  $\text{C}(=\text{O})\text{-R}^7$  bedeutet,
- 20       $\text{R}^4$       H,  $\text{C}_{1-12}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  
Aryl,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  bedeutet,
- 25      oder

- R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen  $-(\text{CH}_2)_n-$ , mit n = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder  $-(\text{CH}_2)_2-\text{X}-$   
 $(\text{CH}_2)_2-$ , mit X = O, S oder NR<sup>8</sup>, bilden, wobei  $-(\text{CH}_2)_n-$  bzw.  $-(\text{CH}_2)_2-\text{X}-(\text{CH}_2)_2-$  unsubstituiert oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert ist;
- 5 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})-\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl oder  $(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  bedeuten oder zusammen  $-(\text{CH}_2)_o-$ , mit o = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder  $-(\text{CH}_2)_2-\text{Y}-(\text{CH}_2)_2-$ , mit Y = O, S oder NR<sup>9</sup>, bilden, wobei  $-(\text{CH}_2)_o-$  bzw.  $-(\text{CH}_2)_2-\text{Y}-(\text{CH}_2)_2-$  unsubstituiert oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert ist;
- 10 A Aryl, Heteroaryl, C(=O)OR<sup>10</sup> oder 2-Propyl bedeutet;  
wobei
- R<sup>7</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})-\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  bedeutet;
- 15 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})-\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , oder Heterocyclyl bedeuten;
- R<sup>10</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})-\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl  
20 oder  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  bedeutet.
- Die Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) können als Racemat, in Form eines oder mehrerer ihrer Diastereomeren oder eines oder mehrerer ihrer Enantiomeren vorliegen.
- 25 Folgende Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) sind im Stand der Technik bereits bekannt (Synlett (1997), 177-178), ohne daß deren Verwendung in einem Arzneimittel oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/oder Prophylaxe von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe beschrieben wird: N,N-Dimethyl-[phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-amin, N,N-Dimethyl-[(2-morpholin-4-yl-cyclohexyl)-phenyl-methyl]-amin, 4-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-pyrrolidin, 4-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-
- 30

- morpholin, 1-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-piperidin, 1-[2-Methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-propyl]-piperidin, N,N-Dimethyl-(2-methyl-1,3-diphenyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin, N,N-Dimethyl-(2-methyl-1,3-diphenyl-3-(N,N-diethylamino)-propyl)-amin, 4-(1,3-Diphenyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-morpholin, N,N-Dimethyl-(2-methyl-1-phenyl-3-(morpholin-4-yl)-pentyl)-amin, Benzyl-[2-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amin, (2-Methyl-1,3-diphenyl-3-piperidin-1-yl-propyl)-propyl-amin. Diese Verbindungen sind daher insoweit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, als erfindungsgemäße Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe betroffen sind.
- Die Begriffe "Alkyl", "C<sub>1-12</sub>-Alkyl" bzw. "C<sub>1-6</sub>-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt oder geradkettig sowie unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein können, mit (wie im Fall von C<sub>1-12</sub>-Alkyl) 1 bis 12 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12) bzw. (wie im Fall von C<sub>1-6</sub>-Alkyl) 1 bis 6 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) C-Atomen, d.h. C<sub>1-12</sub>-Alkanyle bzw. C<sub>1-6</sub>-Alkanyle, C<sub>2-12</sub>-Alkenyle bzw. C<sub>2-6</sub>-Alkenyle und C<sub>2-12</sub>-Alkinyle bzw. C<sub>2-6</sub>-Alkinyle. Dabei weisen "Alkenyle" mindestens eine C-C-Doppelbindung und "Alkinyle" mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Dodecyl; Ethenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), Propinyl (-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl umfaßt.
- "C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl" (bzw. "Cycloalkyl") bedeutet im Sinne dieser Erfindung einen cyclischen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoff-Rest mit

3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, wobei der Rest unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert und ggf. benzokondensiert sein kann. Beispielhaft steht Cycloalkyl für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptanyl.

5

Unter dem Ausdruck "Aryl" ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ein Rest zu verstehen, der aus der Gruppe, die Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl und Biphenyl umfaßt, ausgewählt ist und unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Bevorzugte Substituenten sind C<sub>1-6</sub>-Alkyl, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OR<sup>11</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Phenyl, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> und NO<sub>2</sub>, wobei R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Benzyl oder Phenethyl bedeuten. Bevorzugt ist Aryl ein unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl, insbesondere ein unsubstituiertes oder einfach substituiertes Phenyl.

Der Ausdruck "Heterocycl" steht für einen monocyclischen oder polycyclischen organischen Rest steht, in dem mindestens ein Cyclus 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, das/die aus der Gruppe, die N, O und S enthält, ausgewählt ist/sind, wobei der Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Beispiele für Heterocycl-Reste im Sinne dieser Erfindung sind monocyclische fünf-, sechs- oder siebengliedrige organische Reste mit 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, bei dem/denen es sich um Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel handelt, und deren benzokondensierte Analoga. Eine Untergruppe der Heterocycl-Reste bilden die "Heteroaryl"-Reste, bei denen es sich um solche Heterocyclen handelt, in denen der mindestens eine Cyclus, der das/die Heteroatom/e enthält, heteroaromatisch ist. Jeder Heteroaryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach

- gleich oder verschieden substituiert vorliegen. Beispiele für Heterocyclyl-Reste im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuryl, Piperidinyl, Piperazinyl und insbesondere Morpholinyl.
- Beispiele für Heteroaryl-Reste sind Pyrrolyl, Furanyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und insbesondere Pyridinyl sowie deren benzokondensierte Analoga. Alle diese Reste können jeweils unsubstituiert oder substituiert vorliegen.
- Die Ausdrücke "(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl", "(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl" und "(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß der Cycloalkyl-, Heterocyclyl- bzw. Aryl-Rest über eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Gruppe an die mit ihm substituierte Verbindung gebunden ist.
- Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl", "Alkinyl" und "Cycloalkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffatoms durch beispielsweise F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>, N(Heterocyclyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO, NO<sub>2</sub>, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Alkyl-Aryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Heterocyclyl)<sub>2</sub>, SO-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Alkyl-Aryl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF<sub>3</sub> oder -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CCI-CH<sub>2</sub>Cl. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Besonders

bevorzugt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist  $\text{CF}_3$  als substituiertes Alkyl.

- In Bezug auf "Aryl", "Heterocycl" sowie "Heteroaryl" versteht man im  
5 Sinne dieser Erfindung unter "einfach substituiert" oder "mehrfach  
substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache,  
Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch  
einen geeigneten Substituenten. Soweit die Bedeutung dieser geeigneten  
Substituenten im Zusammenhang mit "Aryl", "Heterocycl" oder  
10 "Heteroaryl" nicht an anderer Stelle der Beschreibung oder in den  
Ansprüchen definiert ist, sind geeignete Substituenten F, Cl, Br, I, CN,  $\text{NH}_2$ ,  
 $\text{NH}$ -Alkyl,  $\text{NH}$ -Aryl,  $\text{NH}$ -Alkyl-Aryl,  $\text{NH}$ -Heterocycl,  $\text{NH}$ -Alkyl-OH,  $\text{N}(\text{Alkyl})_2$ ,  
 $\text{N}(\text{Alkyl}-\text{Aryl})_2$ ,  $\text{N}(\text{Heterocycl})_2$ ,  $\text{N}(\text{Alkyl}-\text{OH})_2$ , NO,  $\text{NO}_2$ , SH, S-Alkyl, S-  
Cycloalkyl, S-Aryl, S-Alkyl-Aryl, S-Heterocycl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH,  
15 OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Heterocycl, O-Alkyl-  
OH, CHO,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{Aryl}$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{Aryl}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-Aryl}$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-Aryl}$ ,  $\text{C}(=\text{O})$ -Heterocycl,  $\text{C}(=\text{S})$ -  
Heterocycl,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2$ -Alkyl,  $\text{CO}_2$ -Alkyl-Aryl,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -Alkyl,  
20  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ Aryl,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -Heterocycl,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Alkyl})_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Alkyl}-\text{Aryl})_2$ ,  
 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Heterocycl})_2$ , S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl,  $\text{SO}_2$ -Alkyl,  $\text{SO}_2$ -Aryl,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  
 $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ , =O, =S; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und/oder Heterocycl; an einem  
oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits  
substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem  
gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Besonders bevorzugte  
25 Substituenten für Aryl und Heterocycl sind  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  
 $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SR}^{12}$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , Phenyl, CN,  $\text{CO}_2\text{R}^{13}$  und/oder  $\text{NO}_2$ ,  
wobei  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  und  $\text{R}^{13}$  unabhängig voneinander H,  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Phenyl, oder Phenethyl  
bedeuten.  
30 "Benzokondensiert" bedeutet für die Zwecke der vorliegenden Erfindung,  
daß ein Benzol-Ring an einen anderen Cyclus ankondensiert ist.

- Pharmazeutisch annehmbare (akzeptable) Salze im Sinne dieser Erfindung sind solche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur (I), die bei pharmazeutischer Verwendung
- 5 physiologisch – insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen – verträglich sind. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze können beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden.
- 10 Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure,
- 15 Glutaminsäure oder Asparaginsäure gebildet. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Ebenfalls bevorzugt sind Solvate und insbesondere die Hydrate der erfindungsgemäßen
- 20 Verbindungen, die z.B. durch Kristallisation aus wässriger Lösung erhalten werden können.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, worin

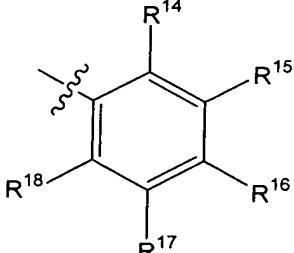
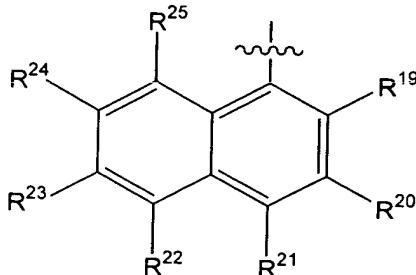
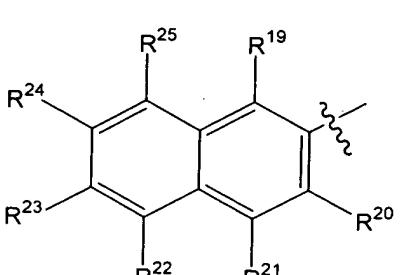
25 R<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Aryl bedeutet,

R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder Heteroaryl bedeutet,  
wobei

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heteraryl sind,  
oder

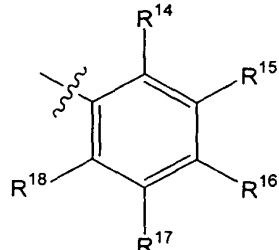
30 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, mit m = 3, 4 oder 5 bilden;

R<sup>3</sup> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heteroaryl oder C(=O)-R<sup>7</sup>  
bedeutet,

- $R^4$  H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder Heteroaryl bedeutet, oder
- $R^3$  und  $R^4$  zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, mit n = 4, 5 oder 6, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, mit X = O oder NR<sup>8</sup>, bilden;
- 5  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl bedeuten oder zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, mit o = 4, 5 oder 6, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, mit Y = O oder NR<sup>9</sup>, bilden;  
 A Aryl, Heteroaryl, C(=O)OR<sup>10</sup> oder 2-Propyl bedeutet; wobei
- 10  $R^7$  C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heteroaryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heteroaryl bedeutet;  
 $R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder Heteroaryl bedeuten;  
 $R^{10}$  C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl bedeutet;
- 15 Aryl ein Rest ist, der aus der Gruppe, die
- 
- 
- 
- umfaßt, ausgewählt ist;
- $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  und  $R^{25}$  unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OR<sup>11</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>12</sup>,  
 20 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Phenyl, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> oder NO<sub>2</sub> bedeuten; und  
 $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl bedeuten.

- Unter diesen Verbindungen sind solche insbesondere bevorzugt, bei denen
- R<sup>1</sup> Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl oder Phenyl bedeutet,
- 5 R<sup>2</sup> Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Pyridinyl bedeutet,  
wobei  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht zugleich Phenyl oder Phenyl und Pyridinyl sind,  
oder
- 10 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen  $-(CH_2)_m-$ , mit m = 3 oder 4, bilden;  
R<sup>3</sup> H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl,  $-CH_2\text{-Aryl}^1$  oder C(=O)-R<sup>7</sup> bedeutet,  
R<sup>4</sup> H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl oder  $-CH_2\text{-Aryl}^3$  bedeutet,  
15 oder  
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen  $-(CH_2)_n-$ , mit n = 4 oder 5, oder  $-(CH_2)_2\text{-X-}$   
 $(CH_2)_2-$ , mit X = O oder NR<sup>8</sup>, bilden;  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl,  
 $-CH_2\text{-Phenyl}$  bedeuten oder zusammen  $-(CH_2)_o-$ , mit o = 4 oder 5, oder  
20  $-(CH_2)_2\text{-Y-}(CH_2)_2-$ , mit Y = O oder NR<sup>9</sup>, bilden;  
A Aryl<sup>4</sup>, unsubstituiertes oder einfach oder gleich oder verschieden  
substituiertes Pyridinyl, C(=O)OR<sup>10</sup> oder 2-Propyl bedeutet;  
wobei  
R<sup>7</sup> Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-  
25 Butyl oder Aryl<sup>2</sup> bedeutet;
- R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander H, Methyl oder Phenyl bedeuten;
- R<sup>10</sup> Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl oder Benzyl  
bedeutet; und

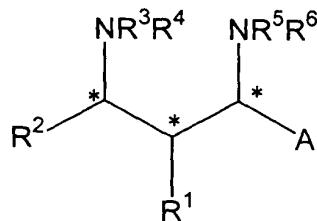
Aryl<sup>1</sup>, Aryl<sup>2</sup>, Aryl<sup>3</sup> und Aryl<sup>4</sup> unabhängig voneinander



- bedeuten, wobei 2, 3, 4 oder 5 der Reste R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> für H stehen und die anderen Reste von R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OR<sup>11</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>12</sup>,
- 5 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Phenyl, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> oder NO<sub>2</sub> bedeuten; und  
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl bedeuten.

- Ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen der  
10 allgemeinen Struktur (I) sind solche, in denen
- R<sup>1</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet,  
R<sup>2</sup> Methyl, Ethyl oder Phenyl bedeutet,  
oder  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- bilden;
- 15 R<sup>3</sup> H, n-Propyl, -CH<sub>2</sub>-Phenyl oder C(=O)-R<sup>7</sup> bedeutet;  
R<sup>4</sup> H bedeutet;  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils Methyl bedeuten oder zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- bilden;
- 20 A Phenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Nitrophenyl oder Pyridin-3-yl bedeutet; und  
R<sup>7</sup> Methyl, Phenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl oder 2-Methylphenyl bedeutet.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) weisen  
25 stets mindestens drei Asymmetriezentren auf, die in der untenstehenden Formel mit \* gekennzeichnet sind:

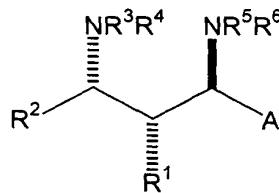


I

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) können somit als Racemat, in Form eines oder mehrerer ihrer Diastereomeren, d.h. diastereomerenrein oder als Mischung zweier oder mehrerer  
 5 Diastereomeren, oder in Form eines oder mehrerer ihrer Enantiomeren vorliegen, d.h. enantiomerenrein oder als nichtracemische Mischung von Enantiomeren, und zwar sowohl in Substanz als auch als pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen. Die Mischungen können in jedem beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren vorliegen.

10

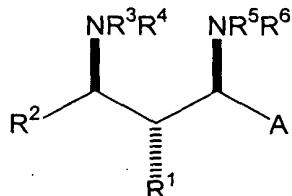
Dabei ist es bevorzugt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, als Diastereomeren der Formel (syn,anti-I)



syn,anti-I

- 15 und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegen. Die für die Kennzeichnung der relativen Konfiguration (relativen Stereochemie) gewählte Bezeichnung "syn,anti" ist so zu verstehen, daß die beiden benachbarten Substituenten NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> und R<sup>1</sup> in der oben gezeigten Konformation in die gleiche Raumhälfte weisen (= "syn"), während die beiden benachbarten Substituenten R<sup>1</sup> und NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> in der gezeigten Konformation in entgegengesetzte Raumhälften (= "anti") weisen (S. Masamune et al., J. Am. Chem. Soc. (1982) 104, 5521-5523).

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) bzw. ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, die als Diastereomeren der Formel (anti,anti-I)



5

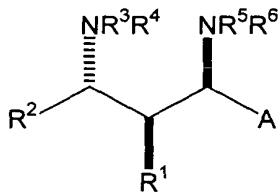
**anti,anti-I**

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegen. Die für die Kennzeichnung der relativen Stereochemie gewählte Bezeichnung "anti,anti" ist so zu verstehen, daß die beiden benachbarten Substituenten  $\text{NR}^3\text{R}^4$  und  $\text{R}^1$  in der gezeigten Konformation ebenso in entgegengesetzte Raumhälften weisen (= "anti"), wie die beiden benachbarten Substituenten  $\text{R}^1$  und  $\text{NR}^5\text{R}^6$ .

10

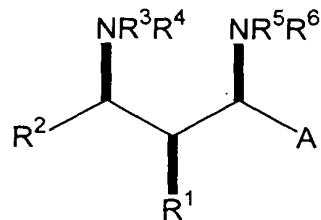
Außerdem bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) bzw. ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, die als Diastereomeren der Formel (anti,syn-I)

15

**anti,syn-I**

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegen. Die für die Kennzeichnung der relativen Stereochemie gewählte Bezeichnung "anti,syn" ist so zu verstehen, daß die beiden benachbarten Substituenten  $\text{NR}^3\text{R}^4$  und  $\text{R}^1$  in der gezeigten Konformation in entgegengesetzte Raumhälften weisen (= "anti"), während die beiden benachbarten Substituenten  $\text{R}^1$  und  $\text{NR}^5\text{R}^6$  in der gezeigten Konformation in die gleiche Raumhälfte (= "syn") weisen.

Ferner sind Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) bzw. ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze bevorzugt, die als Diastereomeren der Formel (syn,syn-I)



**syn,syn-I**

- 5 und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegen. Die für die Kennzeichnung der relativen Stereochemie gewählte Bezeichnung "syn,syn" ist so zu verstehen, daß die beiden benachbarten Substituenten NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> und R<sup>1</sup> in der gezeigten Konformation ebenso in die gleiche Raumhälfte weisen (= "syn") wie die beiden benachbarten Substituenten R<sup>1</sup> und NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.
- 10 Beispielhafte und vorteilhafte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind aus der Gruppe ausgewählt, die
- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 15
- (syn,syn)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
  - (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid
  - (syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 20
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
  - (anti,anti)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 25
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid

- (anti,anti)-2-Chlor-N-[2-(dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]benzamid oder sein Hydrochlorid
  - (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid oder sein Hydrochlorid
- 5            • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid oder sein Hydrochlorid
  - (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid oder sein Hydrochlorid
- 10            • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 15            • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
  - (syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 20            • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid oder sein Hydrochlorid
- 25            • (anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
  - (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 30

- (syn,syn)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
  - (syn,syn)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 5     • (anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
  - (syn,syn)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 10    • (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamide oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 15    • (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
  - (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 20    • (syn,syn)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 25    • (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
  - (syn,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- 30    • (anti,anti)N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid

- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- 5 • (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- 10 • (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- 15 • (syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-Chlor-N-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propyl)-benzamid
- 20 • (anti,anti)-3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propylamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin
- 25 • (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-propyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzyl-amin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzyl-amin
- 30

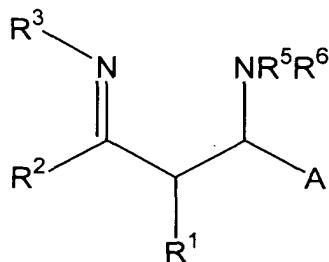
- (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-benzyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- 5        • (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-[(2-Chlorophenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-[(2-Chlorophenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- 10      • (syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-[(2-Chlorophenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin
- 15      • (anti,anti)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- 20      • (syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin

umfaßt.

25

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Struktur (I). So können Verbindungen der allgemeinen Struktur (I), in denen R<sup>3</sup> für H, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, 30      Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl steht und R<sup>4</sup> für Wasserstoff

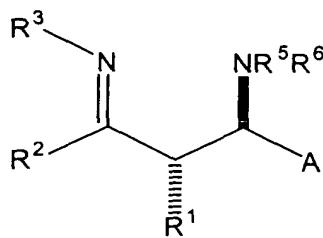
steht, durch Reduktion des korrespondierenden Imins der allgemeinen Formel (II)



## II

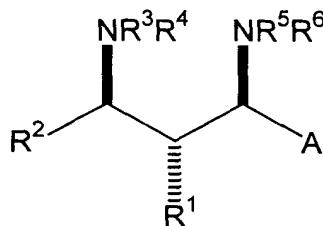
- erhalten werden. Geeignete Reduktionsmittel sind beispielsweise komplexe Hydride, wie z.B.  $\text{ZnCNBH}_3$ , das *in situ* durch Umsetzung von Natriumcyanoborhydrid mit wasserfreiem Zink-(II)-chlorid in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel gebildet werden kann, Diisobutylaluminiumhydrid (= DIBAH, DIBAL), L-Selectride (d.h. Lithium-tri-sec.-butylborhydrid) und  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  und  $\text{NaBH}(\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3)_3$ . Die Reduktion erfolgt dabei bei Temperaturen von – 70 °C bis +65 °C, bevorzugt 0 °C bis +40 °C, über einen Zeitraum von 0,5 h bis 24 h. Dieses Imin-Reduktionsverfahren liefert das Diamin (I) im allgemeinen als ein Gemisch verschiedener denkbarer Stereoisomeren (Diastereomerengemisch). Alternativ kann die Reduktion auch mit Wasserstoff (bei einem  $\text{H}_2$ -Partialdruck von 1 bis 50 bar) in Gegenwart eines geeigneten Übergangsmetall-Katalysators, z.B. Ni, Pd, Pt oder  $\text{PtO}_2$ , bevorzugt *in situ*, ausgeführt werden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß das oben dargelegte Imin-Reduktionsverfahren auch zur diastereoselektiven Synthese von (anti,anti-I) bzw. (syn,syn-I) (mit  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4 = \text{H}$ ) angepaßt werden kann: Wird ein Imin (II) mit der relativen Konfiguration anti



mit einem geeigneten Reduktionsmittel, insbesondere Zinkcyanoborhydrid, LiBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, NABH<sub>3</sub>CN oder NaBH(OC(=O)CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> in einem alkoholischen Lösungsmittel umgesetzt, wird mit hoher Stereoselektivität das Diamin (I)

- 5 mit der relativen Konfiguration anti,anti

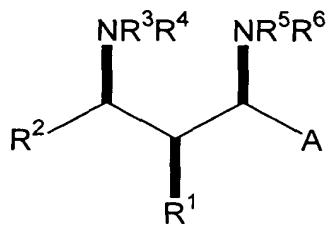


anti,anti-I

erhalten. Vorzugsweise wird die Reduktion in Methanol unter langsamem Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur über 8 bis 24 h, insbesondere 10 bis 14 h, durchgeführt.

10

Wird hingegen das Imin (anti-II) mit einem geeigneten Reduktionsmittel in einem etherischen Lösungsmittel umgesetzt, so wird nahezu ausschließlich das Diamin (I) mit der relativen Konfiguration syn,syn erhalten:

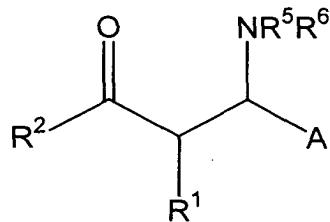


syn,syn-I

- 15 Vorzugsweise wird diese Reduktion mit L-Selectride oder Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH), insbesondere in THF und unter

Erwärmen von 0 °C bis Raumtemperatur über 8 bis 24 h, insbesondere 10 bis 14 h, durchgeführt.

- Zur Gewinnung der Diastereomeren des Diamins (I) mit der relativen
- 5 Konfiguration syn,anti bzw. anti,syn kann das Diastereomerenproduktgemisch des nicht stereoselektiv geführten Imin-Reduktionsverfahrens beispielsweise einer fraktionierten Kristallisation, auch ihrer Salze, oder einer chromatographischen Trennung unterworfen werden.
- 10 Die im erfindungsgemäßen nicht stereoselektiven Imin-Reduktionsverfahren eingesetzten Imine der Formel (II) sind aus den entsprechenden Mannich-Basen der allgemeinen Struktur (III)

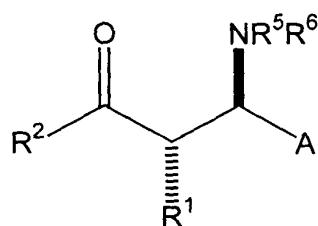


### III

- worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und A wie für Formel (I) und (II) definiert sind, durch
- 15 Umsetzung mit Ammoniak oder einem äquivalenten Reagenz (wenn R<sup>3</sup> in Formel (II) H bedeutet) bzw. mit einem primären Amin R<sup>3</sup>NH<sub>2</sub> (wenn R<sup>3</sup> in (II) nicht H, sondern C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet) ohne weiteres zugänglich. Für den Fall, daß R<sup>3</sup> = H, ist es
- 20 bevorzugt, die Mannich-Base (III) mit Ammoniumacetat in einem etherischen oder alkoholischen Lösungsmittel zu dem Imin (II) umzusetzen, das seinerseits, vorzugsweise in situ, zur erfindungsgemäßen Verbindung (I) reduziert wird. So kann die Umsetzung von (III) mit Ammoniumacetat in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) bei Temperaturen von 0 °C bis 80 °C, vorzugsweise bei 20 bis 25 °C und mit einer Reaktionszeit von 0,5 h bis 12 h, vorzugsweise von 30 min bis 120 min, insbesondere 60 min, ausgeführt werden, insbesondere wenn die anschließende Reduktion in THF
- 25

ausgeführt wird. Alternativ kann die Umsetzung von (III) mit Ammoniumacetat auch in wasserfreiem Methanol bei Temperaturen von 0 °C bis 80 °C, vorzugsweise bei 20 bis 25 °C und mit einer Reaktionszeit von 0,5 h bis 12 h, vorzugsweise von 30 min bis 120 min, insbesondere 60 min, ausgeführt werden, insbesondere wenn die anschließende Reduktion in Methanol ausgeführt wird.

Analog sind die anti-konfigurierten Imine (anti-II) ausgehend von den entsprechenden anti-konfigurierten Mannich-Basen (anti-III)



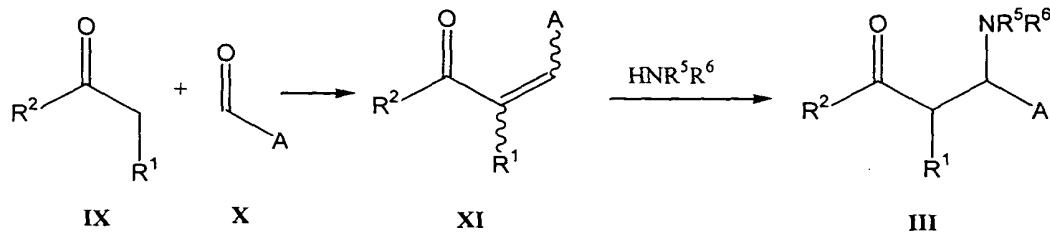
10

**anti-III**

zugänglich, indem diese mit dem primären Amin  $R^3NH_2$  bzw. mit Ammoniak oder einem äquivalenten Reagenz, wie z.B. Ammoniumacetat, unter den für die Bildung von (II) oben angegebenen Bedingungen umgesetzt werden.

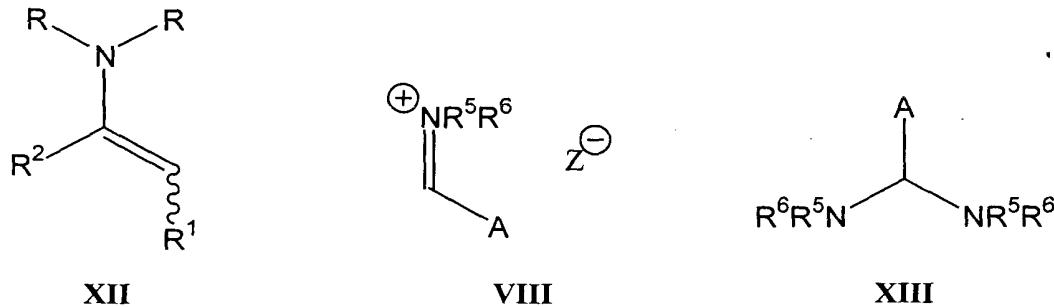
15

Die Herstellung der Mannichbasen (III) ist an sich literaturbekannt und wird z.B. in den Patentanmeldungen EP 1 043 307 A2 und EP 1 043 306 A2, die hiermit in die Offenbarung der vorliegenden Erfindung einbezogen werden, ausführlich dargestellt. So führt die 1,4-Addition sekundärer Amine  $HNR^5R^6$  an Enone der allgemeinen Struktur (XI) – die ihrerseits durch Aldolkondensation von Ketonen der Formel (IX) mit Aldehyden der allgemeinen Formel (X) erhalten werden – zu den gewünschten Mannich-Basen (II) (US-Patent 4,017,637), die in der Regel als Gemisch der Stereoisomeren anfallen.



Die Bedeutung der Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{A}$  entspricht der Bedeutung für die Formeln (I) und (II).

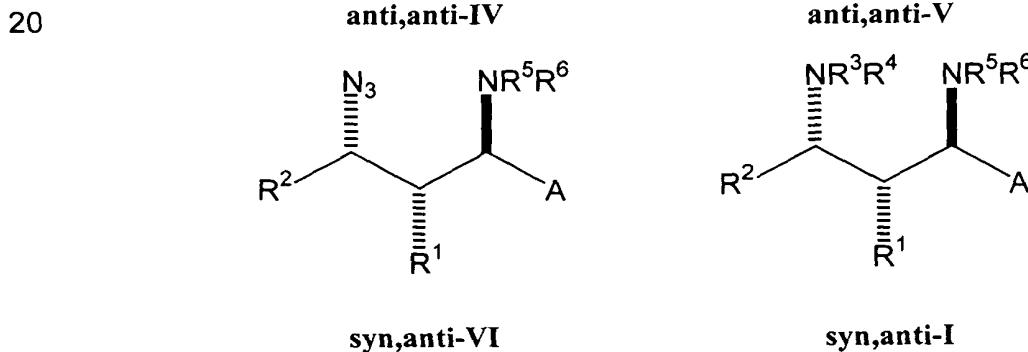
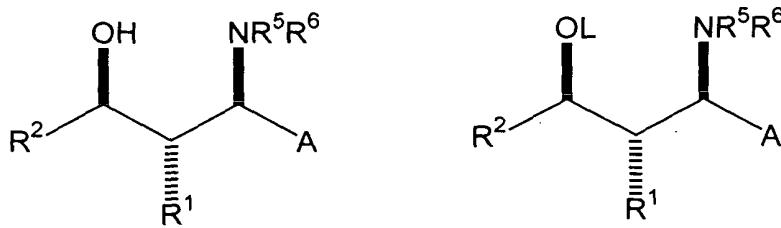
- 5 Die so gewonnenen Mannich-Basen (III) können als Gemisch der Stereoisomeren verwendet oder unter Einsatz von im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren, wie z.B. Kristallisation oder Chromatographie, in ihre Diastereoisomeren aufgetrennt und als solche umgesetzt werden.
  
- 10 Alternativ können Mannich-Basen mit vorzugsweise anti-Konfiguration diastereoselektiv durch Umsetzung von Enaminen der allgemeinen Struktur (XII), worin die Reste  $\text{R}$  z.B. Alkyl bedeuten oder zusammen  $-(\text{CH}_2)_4-$  oder  $-(\text{CH}_2)_5-$  bilden, mit Iminiumsalzen der allgemeinen Struktur (VIII), in der  $\text{Z}^\ominus$  ein geeignetes Gegenion, wie z.B.  $\text{Cl}^\ominus$ ,  $\text{Br}^\ominus$ ,  $\text{I}^\ominus$  oder  $\text{AlCl}_4^\ominus$ , bedeutet,
- 15 hergestellt werden (EP 1 043 307 A2 und EP 1 043 306 A2).



- Die Enamine werden nach literaturbekannten Verfahren aus Ketonen der allgemeinen Struktur (IX) und sekundären Aminen, z.B. Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morphin, hergestellt (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) 49-53). Die Iminiumsalze (VIII) werden nach literaturbekannten Verfahren z.B. durch Umsetzung von Aminalen der allgemeinen Struktur (XIII) mit Säurechloriden, z.B. Acetylchlorid oder Thionylchlorid (Houben-Weyl – Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929), oder

- durch Umsetzung von Aldehyden der Formel (X) mit sekundären Aminen in Gegenwart von Natriumiodid, Trimethylsilyliodid und Triethylamin hergestellt (Synlett (1997) 974-976). Die Iminumsalze (VIII) müssen dabei nicht isoliert werden, sondern können auch *in situ* erzeugt und mit den Enaminen der Formel (XII) bevorzugt zu den anti-Mannich-Basen (anti-III) umgesetzt werden (Angew. Chem. 106 (1994) 2531-2533). Es ist auch möglich, Ketone der allgemeinen Struktur (IX) direkt mit Iminiumsalzen (VIII) zu Mannich-Basen (III) umzusetzen. Auch in diesem Fall werden bevorzugt die Mannich-Basen (anti-III) mit anti-Konfiguration gebildet.
- Aus den anti-konfigurierten Mannich-Basen (anti-III) können, falls erforderlich, auch die entsprechenden syn-konfigurierten Isomeren (syn-III) dadurch gewonnen werden, daß die Mannich-Base (anti-III) in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol, wie Methanol oder Ethanol, oder Wasser, gelöst, mit einer hinreichend starken Säure, z.B. wäßrige Salzsäure, verdünnte Schwefelsäure oder konz. Essigsäure, versetzt und etwa 8 bis 24 h gerührt wird; dabei ist es für die gewünschte Epimerisierung wesentlich, daß die gelöste Mannich-Base (III) nicht aus der Lösung ausfällt oder auskristallisiert, sondern in Lösung bleibt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels werden die anti-Mannich-Base (anti-III) und die syn-Mannich-Base (syn-III) als Diastereomerengemisch, zumeist in einem Verhältnis von 1 :1, erhalten, das nach herkömmlichen Methoden (Kristallisation, Chromatographie) aufgetrennt werden kann.
- Ein weiteres erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßigen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I), in denen R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils H bedeuten, geht von einem Aminoalkohol der allgemeinen Struktur (IV) aus, der in einem Verfahrensschritt (a) in das korrespondierende Mesylat bzw. Tosylat der Formel (V), worin L Mesyl (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-) oder Tosyl (4-CH<sub>3</sub>-Phenyl-SO<sub>2</sub>-) bedeutet, beispielsweise durch Umsetzung von (IV) mit Mesylchlorid (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl) bzw. Tosylchlorid (p-Toluolsulfonsäurechlorid, 4-CH<sub>3</sub>-Phenyl-SO<sub>2</sub>Cl) in Gegenwart einer Base

- (z.B. Triethylamin), überführt wird; anschließend wird das Mesylat bzw. Tosylat (V) in einem Verfahrensschritt (b) beispielsweise mit Natriumazid zu dem Azid (VI) umgesetzt, welches in einem Verfahrensschritt (c) unter Reduktion in das erfindungsgemäße Diamin der Formel (I) überführt wird.
- 5 Die Reduktion erfolgt hierbei nach literaturbekannten Verfahren, z.B. mit Natriumborhydrid in Gegenwart katalytischer Mengen Gobalt-(II)-bromid (D. M. Tschaen et al., J. Org. Chem. (1995) 60, 4324-4330) oder mit Lithium-aluminiumhydrid in Diethylether.
- 10 Dieses Verfahren kann auch so angewandt werden, daß eine erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) bevorzugt in einer bestimmten relativen Konfiguration erhalten wird. Geht man von einem Aminoalkohol der allgemeinen Struktur (anti,anti-IV) – ein Aminoalkohol (I) mit der relativen Konfiguration (anti,anti) – aus, so verläuft der
- 15 Verfahrensschritt (a') bevorzugt unter Erhalt der relativen Stereochemie zu der Verbindung (anti,anti-V), während die anschließende Azidbildung (b') unter Inversion der Konfiguration des Stereozentrums am O-L-Kohlenstoff-Atom verläuft und somit das Azid (syn,anti-VI) ergibt. Die anschließende Reduktion von (syn,anti-VI) ergibt das Diamin (syn,anti-I).



- Entsprechend ist auch das Diamin (anti,anti-I) stereoselektiv zugänglich, wenn man das erfindungsgemäße Verfahren mit einem Aminoalkohol der allgemeinen Struktur (syn,anti-IV) beginnt und über das Mesylat bzw.
- 5    Tosylat der allgemeinen Struktur (syn,anti-V) zu dem Azid der allgemeinen Struktur (anti,anti-VI) führt, das abschließend zum Diamin (anti,anti-I) reduziert wird.
- Die in diesem Verfahren eingesetzten Aminoalkohole der Formel (IV) sind  
10    gemäß EP 0 143 306 A2 ausgehend von den entsprechenden Mannich-Basen (III) durch Reduktion mit einem Reduktionsmittel, wie z.B. Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder einem komplexen Analogon dieser Verbindungen, bei -70 bis +110 °C in geeigneten Lösungsmitteln, z.B.
- 15    Diethylether, THF, Methanol oder Ethanol, erhältlich. Geht man beispielsweise von einer Mannich-Base mit anti-Konfiguration (anti-III) aus, so wird bei Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> in Ethanol bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 8 bis 16 h der entsprechende (anti,anti-IV)-Aminoalkohol erhalten. Wird hingegen zur Reduktion der Mannich-Base (anti-III) DIBAH  
20    oder L-Selectride in THF verwendet, so erhält man den (syn,anti-IV)-Aminoalkohol in hoher Diastereomerenreinheit. Bei Reduktion einer Mannich-Base (III), die nicht in diastereomerenreiner oder -angereicherter Form vorliegt, wird üblicherweise eine Mischung der verschiedenen Stereoisomeren des Aminoalkohols (IV) erhalten, die – falls erforderlich –  
25    mit bekannten Methoden (Kristallisation, Chromatographie) in die Diastereomeren und ggf. auch die Enantiomeren aufgetrennt werden kann.
- Alternativ zu dem Tosyl/Mesyl-Azid-Verfahren kann der Aminoalkohol (IV) auch mittels Mitsunobu-Reaktion durch Umsetzung zunächst mit Azo-dicarbonsäuredimethyl- oder -diethylester, Triphenylphosphan und einem Phthalimid und anschließend mit Hydrazin in das korrespondierende Diamin (I) überführt werden (O. Mitsunobu, Synthesis (1981) 1-28). Da

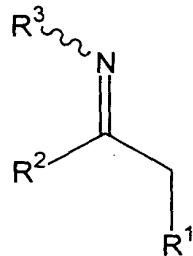
diese Reaktion unter Inversion der Stereochemie am O-Kohlenstoffatom abläuft, kann mit ihrer Hilfe aus dem Alkohol (anti,anti-IV) stereoselektiv das Diamin (syn,anti-I), aus (syn,anti-IV) hingegen stereoselektiv das Diamin (anti,anti-I) erhalten werden.

5

In einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren werden Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) mit  $R^3 = H, C_{1-12}\text{-Alkyl}, C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}, \text{Aryl}, -(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}, -(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}, \text{Heterocyclyl oder } -(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  und  $R^4 = H$  – und zwar bevorzugt die Diasteromeren (syn,anti-I)

10 (mit der relativen Konfiguration syn,anti) erhalten –, das durch folgende Verfahrensschritte gekennzeichnet ist:

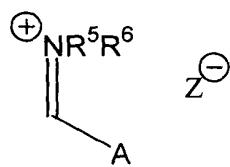
(aa) Umsetzung eines Imins der allgemeinen Struktur (VII)



VII

worin  $R^1$  und  $R^2$  wie für Formel (I) definiert sind und  $R^3 = H, C_{1-12}\text{-Alkyl}, C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}, \text{Aryl}, -(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}, -(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}, \text{Heterocyclyl, } -(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  bedeutet,

15 mit einem Iminiumsalz der allgemeinen Struktur (VIII)



VIII

20 worin  $R^5, R^6, A$  und  $Z^-$  wie oben definiert sind; und

(bb) anschließende Reduktion des oder der in dem Verfahrensschritt (aa) gebildeten Zwischenprodukts/e. Vorzugsweise erfolgt die Reduktion mit

einem komplexen Hydrid oder mit molekularem Wasserstoff ( $H_2$ -Partialdruck von 1 bis 50 bar) in Gegenwart eines Übergangsmetall-Katalysators (Ni, Pd, Pt,  $PtO_2$ ).

- 5      Geeignete komplexe Hydride sind z.B. Natriumborhydrid, Natriumcyano-borhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder ein komplexes Analogon dieser Verbindungen, die bei -70 bis +110 °C in geeigneten Lösungsmitteln, z.B. Diethylether, THF, Methanol oder Ethanol, ggf. im Gemisch mit Methylenechlorid, eingesetzt werden können.

10

- Die Imine (VII) sind ausgehend von den entsprechenden Ketonen (IX) durch Umsetzung mit Ammoniak oder Ammoniumacetat ( $R^3 = H$ ) bzw. primären Aminen  $R^3NH_2$  ( $R^3 \neq H$ ) nach literaturbekannten Verfahren (J. March, Advanced Organic Chemistry, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 3. Aufl., (1985), S. 796-798).

- Wird bei diesem (Imin+Iminiumsalz)-Verfahren ein Imin (VII) verwendet, für das  $R^3 - (CH_2) - Phenyl$  bedeutet, wobei Phenyl mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, handelt es sich also bei dem Imin (VII) um ein N-Benzyl-substituiertes Imin (wobei der Benzyl-Rest alkylsubstituiert sein kann), so kann dieser Benzylrest im erfindungsgemäßen Produkt (I) mit  $R^3 = Benzyl$  (ggf. alkylsubstituiert) durch Umsetzung mit Wasserstoff ( $H_2$ ) in Gegenwart eines Übergangmetalls (z.B. Palladium, Platin oder Nickel) entfernt und so das Diamin (I) mit  $R^3 = R^4 = H$  erhalten werden. Dieser Verfahrensschritt (cc) wird vorzugsweise mit Palladium an 10% Kohlenstoff als Übergangsmetall, bevorzugt in Methanol, ausgeführt.

- Mit diesem erfindungsgemäßen Verfahren sind somit auch syn,anti-konfigurierte Diamine der allgemeinen Struktur (I) diastereoselektiv zugänglich.

Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) mit  $R^3 = H$  und  $R^4 = H, C_{1-12}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocycl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocycl}$  können – unabhängig davon, ob sie als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder

5 eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegen – durch Umsetzung mit einem Acylierungsreagenz in die korrespondierenden Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) mit  $R^3 = C(=O)\text{-}R^7$  überführt werden, wobei  $R^7$  wie oben definiert ist. Vorzugsweise ist das Acylierungsmittel ein Säurechlorid der allgemeinen Formel  $R^7\text{-}C(=O)\text{-Cl}$ , worin  $R^7 C_{1-6}$ -Alkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocycl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocycl}$  bedeutet.

10

In literaturbekannter Weise können die Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) mit  $R^3 = H$  und  $R^4 = H, C_{1-12}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocycl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocycl}$  auch alkyliert oder einer reduktiven Aminierung mit Aldehyden oder Ketonen (s. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 3. Aufl., (1985), 798-800) unterworfen werden, so daß die entsprechenden Verbindungen (I), in denen  $R^3$  und/oder  $R^4 C_{1-12}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocycl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocycl}$  bedeutet/n, ohne weiteres zugänglich sind. Diamine der allgemeinen Struktur (I) mit  $R^3$  (oder  $R^4$ ) = H können dann ebenfalls einer Acylierung (so daß  $R^3$  bzw.  $R^4 -C(=O)\text{-}R^7$  bedeutet) unterworfen werden, vorzugsweise mit einem wie oben definierten Säurechlorid  $Cl\text{-}C(=O)\text{-}R^7$ .

15

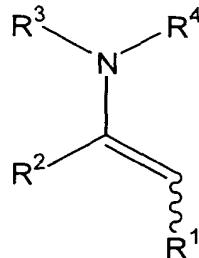
20

25

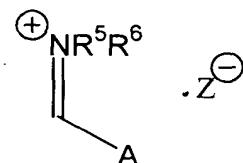
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen die Reste  $R^3$  und  $R^4 C_{1-12}$ -Alkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocycl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocycl}$  bedeuten oder zusammen  $-(CH_2)_n-$ , mit  $n = 3, 4, 5, 6$  oder  $7$ , oder  $-(CH_2)_2\text{-}X\text{-}(CH_2)_2-$ , mit  $X = O, S$  oder  $NR^8$ , bilden, wobei  $-(CH_2)_n-$  bzw.  $-(CH_2)_2\text{-}X\text{-}(CH_2)_2-$  unsubstituiert oder mit  $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert ist, sind beispielsweise auch durch Umsetzung des entsprechenden Enamins (XII) mit einem entsprechenden Iminiumsalz

30

(VIII) und anschließender Reduktion mit beispielsweise  $\text{NaBH}_4$  in Methanol zugänglich (Synlett (1997) 177-178).



XII



VIII

Dabei entsteht bevorzugt das syn,anti-Diastereomere der Verbindung (I).

5

Die in den zur Herstellung der erfindungsgemäßen Diamine der allgemeinen Struktur (I) verwendeten Verfahren eingesetzten Ausgangsverbindungen, Reagenzien und Lösungsmittel sind, soweit in der Beschreibung nichts anderes angegeben ist, kommerziell erhältlich (von Acros,

10 Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan) oder können nach im Stand der Technik allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) können sowohl in Substanz als auch als Salz isoliert werden. Die erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Struktur (I) wird üblicherweise nach erfolgter Umsetzung gemäß dem oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren und anschließender herkömmlicher Aufarbeitung erhalten. Die so gewonnene oder in-situ ohne Isolierung gebildete Verbindung der allgemeinen Struktur (I) kann dann beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure,

20 Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das

- korrespondierende Salz überführt werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Die besonders bevorzugte
- 5 Hydrochloridbildung kann auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on (Methylethylketon), gelösten Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl), vorteilhaft in Gegenwart von Wasser, herbeigeführt werden.
- 10 Soweit die Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) in dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren als Racemate oder als Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese Mischungen nach im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren aufgetrennt werden. Geeignete Methoden sind u.a. chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normal- oder erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation von mit chiralen Säuren, etwa (+)-
- 15 Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildeten Diastereomeren Salzen voneinander getrennt werden.
- 20

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend mindestens eine wie oben definierte Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutischen Salze, insbesondere das Hydrochlorid-Salz. Vorzugsweise enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel in einer pharmazeutischen Zusammensetzung mindestens eine der oben beispielhaft genannten Verbindungen in Substanz oder als pharmazeutisch annehmbares Salz und gegebenenfalls weitere Wirk- und Hilfsstoffe. Dabei kann das erfindungsgemäße Diamin (I) als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegen.

Da sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) überraschend als analgetisch wirksam erwiesen haben, werden die sie enthaltenden erfindungsgemäßen Arzneimittel vorzugsweise in der

- 5 Prophylaxe und/oder Therapie von Schmerzzuständen, wie z.B. akuter Schmerz, chronischer Schmerz bzw. neuropathischer Schmerz, insbesondere starker bis stärkster Schmerzen, eingesetzt. Es hat sich auch gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Diarrhoe, Harninkontinenz, Juckreiz und/oder Tinnitus
- 10 aurium eingesetzt werden können.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung eines Diamins der Formel (I) oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze zur Herstellung eines Medikaments

15 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Schmerz, Diarrhoe, Harninkontinenz, Juckreiz und/oder Tinnitus aurium.

- Die erfindungsgemäßen Arzneimittel, Medikamente und pharmazeutischen Zusammensetzungen können als flüssige, halbfeste oder feste
- 20 Arzneiformen und in Form von z.B. Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Pellets, transdermale therapeutische Systeme, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen; Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen oder Aerosolen vorliegen und verabreicht werden und enthalten neben mindestens einer
- 25 erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur (I) je nach galenischer Form und in Abhängigkeit vom Applikationsweg pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z.B. Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oberflächenaktive Stoffe, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen
- 30 und/oder Bindemittel. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylen glycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose,

- Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische
- 5 Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylenefttsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoësäure,
- 10 Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und
- 15 Bentonit.

Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel/Medikament oral, subkutan, parenteral, intravenös, vaginal, pulmonal, intraperitoneal, transdermal, intramuskulär, nasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich u.a. Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Pulver zur Inhalation sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Rektal, transmucosal, parenteral, oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) verzögert freisetzen.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.
- So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talcum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise komponiert werden, um eine Dosisform mit verzögter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.
- Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert und ist abhängig vom Gewicht, dem Alter und der Krankheitsgeschichte des

Patienten, sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 500 mg/kg, insbesondere 0,05 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen 5 Struktur (!) appliziert.

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung durch Beispiele weiter erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

10

### Beispiele

#### Vorbemerkungen

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden von Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, 15 Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen bzw. TCI, Japan durch Kauf erworben oder nach üblichen und im Stand der Technik bekannten Verfahren synthetisiert.

Wasserfreies THF wurde frisch über Kalium unter einer Argon-Atmosphäre 20 destilliert.

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt. Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie und 25 MPLC wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, oder Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, neutral, der Firma Macherey-Nagel, Düren, eingesetzt.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert. Alle 30 angegebenen Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen (V/V) angegeben.

- ESI-Massenspektren wurden aufgenommen mit einem LCQ Classic  
5 Massenspektrometer der Firma Finnigan, die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit einem 300-(75-)MHz- Avance-DPX-300-NMR-Gerät, einem 600-(150-)MHz-Avance-DRX-600-NMR-Gerät oder einem Bruker-ARX-200-NMR-Gerät der Firma Bruker aufgenommen, wobei Tetramethylsilan als interner Standard verwendet wurde. IR-Spektren wurden mit einem Nicolet  
10 510 P FT-IR Spektrometer aufgenommen. GC/MS-Daten wurden mit einem Finnigan MAT Magnum System 240-Gerät erhalten. Elementaranalysen wurden, soweit durchgeführt, mit einem Perkin Elmer Elemental Analyser durchgeführt und lieferten hinreichende Elementaranalysen-Ergebnisse:  
C  $\pm$  0.34, H  $\pm$  0.28, N  $\pm$  0.19.  
15  
Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1; Imin+Iminiumsalz-Verfahren)  
Die Reaktionen wurden unter einer Argon-Atmosphäre ausgeführt. Eine Lösung des Imins (VII) (2,5 mmol) in wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 mL) wurde auf -80 °C abgekühlt. Das Iminiumsalz (VIII) (2,5 mmol) wurde dann unter  
20 Rühren in einer Portion hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt, und man ließ die Temperatur über 2-3 h auf -30 °C ansteigen. Die Reaktionsmischung wurde für 15 h bei dieser Temperatur in einem Tiefkühlgerät aufbewahrt. Dann wurde  $\text{NaBH}_4$  (40 mmol) in MeOH (10 mL) hinzugegeben, und man ließ die Temperatur auf Raumtemperatur  
25 ansteigen. Nach 5-stündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde HCl (5 mL, 6 N) hinzugegeben, und die Mischung wurde einige Male mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen. Anschließend wurden die wässrige Schicht durch Zugabe von  $\text{NH}_3$  (25 %  $\text{NH}_3$  :  $\text{H}_2\text{O}$  = 1 : 1) alkalisch gemacht und das erfindungsgemäße Diamin (I) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) extrahiert. Die  
30 vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt, und der

Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH) gereinigt. Die letzte eluierte Fraktion war das Diamin (I).

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2; Debenzylierung des Diamins (I) mit

5       $\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{-Phenyl}$

Eine Lösung des benzylierten Diamins (I) in wasserfreiem MeOH (10 mL) wurde bei Raumtemperatur in Gegenwart von 10 % Pd / C (20 mg) gerührt, und  $\text{H}_2$  wurde in die Mischung eingeleitet, bis die Debenzylierung vollständig war (DC-Kontrolle). Nach Entfernen des Katalysators mittels 10 Filtration über Celite wurde das Filtrat eingedampft, um das debenzylierte Diamin (I) zu ergeben. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH = 95 : 5) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3; Azid-Methode)

15

Herstellung der Mannich-Basen (III)

Zu einer Lösung von wasserfreiem NaI (getrocknet bei 140°C im Vakuum) in trockenem MeCN (5,5 mmol;  $c \approx 1 \text{ mol/l}$ ) wurden Dimethylamin-Hydrochlorid (2,5 mmol),  $\text{NEt}_3$  (5 mmol) und  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (5,5 mmol) hinzugegeben. Nach Rühren für 30 min bei Umgebungstemperatur wurde der Aldehyd A-CHO (2,5 mmol) hinzugegeben, und das Rühren wurde für weitere 30 min fortgesetzt. Dann wurde als Enamin 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen (2,5 mmol) hinzugegeben, und die Mischung wurde für weitere 60 min gerührt. Danach wurde die Mischung mit wäßr. HCl (5 mL, 37 % HCl :  $\text{H}_2\text{O} = 1 : 1$ ) angesäuert, für 10 min gerührt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL) gewaschen. Anschließend wurde verdünnter  $\text{NH}_3$  (25 mL, 25 %  $\text{NH}_3 : \text{H}_2\text{O} = 1 : 4$ ) unter heftigem Rühren hinzugegeben, und die Mannich-Base (III) wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel 30 wurde schließlich an einem Rotationsverdampfer ohne Erwärmen entfernt.

Herstellung der Aminoalkohole (IV)

Die Mannich-Base (III) (1 mmol) wurde in Ethanol (10 mL) gelöst, NaBH<sub>4</sub> (2,5 mmol) wurden hinzugegeben, und die Mischung wurde für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde wässr. HCl (37 % HCl : H<sub>2</sub>O = 1 : 1, 10 mL) hinzugegeben, und die Mischung wurde einige Male mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde durch Zugabe von NH<sub>3</sub> (25 % NH<sub>3</sub> : H<sub>2</sub>O = 1 : 1) alkalisch gemacht. Das Produkt wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) extrahiert, und die organische Phase wurde über NaSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um ein gelbes Öl zu erhalten. Das Produkt (IV) wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Mesylierung des Aminoalkohols (IV)

Zu einer Lösung des Aminoalkohols (IV) (2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) wurden 15 bei 0°C Mesylchlorid (2,4 mmol) und NEt<sub>3</sub> (3 mmol) hinzugegeben. Nach 1 h war die Reaktion vollständig (DC-Kontrolle). Die Mischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) verdünnt und zweimal mit wässr. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, um das Mesylat (V) als ein gelbes Öl zu ergeben, das 20 in den nachfolgenden Reaktionen ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Bildung des Azids (VI)

Eine Lösung von NaN<sub>3</sub> (20 mmol) und des Mesylats (V) (2 mmol) in DMSO 25 (40 mL) wurde für 3 h auf 50 °C erhitzt. Das DC zeigte den vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials. Die Reaktion wurde mit Salzlösung gequencht und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Azid (VI) als ein 30 braunes Öl erhalten. Das rohe Produkt (VI) wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

Reduktion des Azids (VI) zum Diamin (I)

Eine Lösung des Azids (VI) (1 mmol) in Et<sub>2</sub>O wurde langsam zu einer Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (1,5 mmol) in Et<sub>2</sub>O hinzugegeben. Nach 4 h wurde die Reaktion sehr langsam mit Wasser und HCl (37 % HCl : H<sub>2</sub>O = 1 : 1) 5 gequencht. Nach dem Alkalischmachen wurde das Produkt mit Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) extrahiert und mit Wasser (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 95 : 5) chromatographiert, um das Diamin (I) als ein gelbliches Öl zu ergeben.

10

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4; Aminoimin(II)-Reduktions-Verfahren)

Variante (A)

Eine Lösung von Ammoniumacetat (12,1 mmol) und der Mannich-Base (III) (1,8 mmol) in THF wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung 15 von L-Selectride in THF (3,6 mmol) wurde bei 0°C hinzugegeben, man ließ die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und rührte weiter über Nacht. HCl (5 mL, 6 N) wurde hinzugegeben und die Mischung einige Male mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit NH<sub>3</sub> (25 % NH<sub>3</sub> : H<sub>2</sub>O = 1 : 1) alkalisch gemacht, und das Diamin (I) wurde mit 20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereingten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH) gereinigt. Die letzte eleuierte Fraktion war das Diamin (I).

25

Variante B

Eine Lösung von Ammoniumacetat (12,1 mmol) und der Mannich-Base (III) (1,8 mmol) in THF wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung 30 von DIBAH in *n*-Hexan (3,6 mmol) wurde bei 0°C hinzugegeben. Man ließ die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und rührte weiter über Nacht. HCl (5 mL, 6 N) wurde hinzugegeben und die Mischung einige Male mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Anschließend wurden die wäßr. Phase durch Zugabe

- von NH<sub>3</sub> (25 % NH<sub>3</sub> : H<sub>2</sub>O = 1 : 1) alkalisch gemacht und das Diamin (I) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels
- 5 Säulenchromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH) gereinigt. Die letzte eleuierete Fraktion war das Diamin (I).

### Variante C

- NaCNBH<sub>3</sub> (2,1 mmol) wurde zu einer Suspension von ZnCl<sub>2</sub> in MeOH bei 10 0°C hinzugegeben. Nach Rühren für 1 h bei dieser Temperatur wurden die Mannich-Base (III) (1,8 mmol) und Ammoniumacetat (12,1 mmol) in einer Portion hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt und man ließ die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Es wurde weiter über Nacht gerührt. HCl (5 mL, 6 N) wurde hinzugegeben und die Mischung einige 15 Male with Et<sub>2</sub>O gewaschen. Anschließend wurden die wäßrige Phase durch Zugabe von NH<sub>3</sub> (25 % NH<sub>3</sub> : H<sub>2</sub>O = 1 : 1) alkalisch gemacht und das Diamin (I) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt, und der Rückstand wurde mittels 20 Säulenchromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH) gereinigt. Die letzte eleuierete Fraktion war das Diamin (I).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV 5; Acylierungsverfahren)

- Das Reaktionsgefäß wurde im Trockenschrank ausgeheizt. Das Diamin (I) 25 (mit R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H) (600 mg) wurde vorgelegt, und eine Lösung von 1,3 Moläquivalenten Triethylamin in Dichlormethan (V/V = 1 : 8), die eine Spur 4-Dimethylaminopyridin enthielt, wurde zugegeben. Anschließend wurden 1,3 Moläquivalente des Säurechlorids R<sup>7</sup>-C(=O)-Cl bei -10 °C zugegeben und über Nacht unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Nach 30 erneuter Abkühlung -10 °C wurden 2 ml 5 N KOH-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase nochmals mit 4 ml 0,1 N KOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat

- getrocknet und bei 40 °C im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über MPLC (Fließmittel n-Hexan; allmählicher Zusatz von Diethylether auf bis zu 100%) aufgereinigt. Die abschließende Hydrochloridfällung erfolgte durch Lösen der Rohbase in ca. 10 ml 2-Butanon je Gramm Base, anschließende Zugabe eines halben Moläquivalents Wasser, gefolgt von 1,1 Moläquivalenten Chlortrimethylsilan und Rühren über Nacht. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.
- 5      Butanon je Gramm Base, anschließende Zugabe eines halben Moläquivalents Wasser, gefolgt von 1,1 Moläquivalenten Chlortrimethylsilan und Rühren über Nacht. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.
- 10     Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV 6; Hydrochlorid-Bildung)  
Zur Hydrochlorid-Fällung wurde die Rohbase (I) in ca. 10 ml 2-Butanon je Gramm Base aufgenommen. Dann wurden 0,5 Moläquivalente Wasser, gefolgt von 1,1 Moläquivalenten Chlortrimethylsilan hinzugegeben und über Nacht gerührt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.
- 15     Vakuum getrocknet.
- Die nach den AAV 1-6 beispielhaft hergestellten Verbindungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Die Bestimmung der Stereochemie erfolgte mittels <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Untersuchungen, insbesondere durch Vergleich der chemischen Verschiebungen der C-Atome C-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, C-R<sup>1</sup> und C-A im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der erfindungsgemäßen Verbindungen untereinander und mit den Verschiebungen der entsprechenden C-Atome im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von (anti,anti)-1-Hydroxy-2-(pyrrolidin-phenyl-methyl)-cyclohexan und (syn,anti)-1-Hydroxy-2-(pyrrolidin-phenyl-methyl)-cyclohexan.
- 20     25

Tabelle 1

Beispiels-Nr.	Verbindung	Herstellungs-verfahren (AAV)
1	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
1a	(syn,syn)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin	4A/B
2	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
3	(syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
4	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
5	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
5a	(anti,anti)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin	4C
6	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
7	(anti,anti)-2-Chlor-N-[2-(dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
8	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
9	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
10	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
11	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
11a	(syn,syn)-2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexylamin	4A/B
12	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
13	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
14	(syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6

<b>Beispiels-Nr.</b>	<b>Verbindung</b>	<b>Herstellungs-verfahren (AAV)</b>
15	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
16	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
16a	(anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	4C
17	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
18	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
19	(syn,syn)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
19a	(syn,syn)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin	4A/B
20	(anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
20a	(anti,anti)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin	4C
21	(syn,syn)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
22	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
22a	(anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin	4C
23	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
24	(anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
25	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-methyl-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
26	(syn,syn)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
26a	(syn,syn)-N-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin	4A/B
27	(anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6

<b>Beispiels-Nr.</b>	<b>Verbindung</b>	<b>Herstellungs-verfahren (AAV)</b>
28	(syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	1 + 2
29	(syn,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid	1
30	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid	4C + 5
30a	(anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin	4C
31	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid	4C + 5
33	(anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid	4C + 5
35	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid	4C + 5
36	(anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid	4C + 5
37	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid	4C + 5
38	(syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	4A/B
40	(anti,anti)-2-Chlor-N-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propyl)-benzamid	4C + 5
40a	(anti,anti)-3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propylamin	4C
41	(syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin	1
42	(syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin	1
43	(syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-propyl-propan-1,3-diamin	1
44	(syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzyl-amin	1
45	(syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzyl-amin	1
46	(syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-benzyl-propan-1,3-diamin	1

<b>Beispiels-Nr.</b>	<b>Verbindung</b>	<b>Herrstellungs-verfahren (AAV)</b>
47	(syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	1 + 2; 3
48	(syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	1 + 2
49	(syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-propan-1,3-diamin	1 + 2
50	(syn,anti)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin	3
51	(anti,anti)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin	4C
52	(syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	4A/B
53	(anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	4C
54	(syn,syn)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin	4A/B
55	(syn,syn)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin	4A/B
56	(anti,anti)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin	4C
57	(syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin	4A/B
58	(anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin	4C
59	(syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin	4A/B
60	(anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin	4C

Spektroskopische Daten

Die spektroskopischen Daten einiger ausgewählter Beispiele-Verbindungen sind in den Tabellen 2 bis 5 wiedergegeben.

5 Tabelle 2

Beispiele-Nr.	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) / TMS δ [ppm], J [Hz]	<sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) / TMS δ [ppm]	IR ν [cm <sup>-1</sup> ]
44	0.74 - 0.83 (m, 1 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], 1.07 - 1.28 (m, 3 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], 1.57 - 1.70 (m, 3 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], 1.94 - 2.09 (m, 1 H, CHCHCH), 2.12 (6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.14 - 2.20 (m, 1 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], 2.29 - 2.36 (m, 1 H, CHCHCH), 3.65 (d, 1 H, J = 12.8, PhCH), AB-System (δ <sub>A</sub> = 3.65, δ <sub>B</sub> = 3.95, J = 12.8, CH <sub>2</sub> Ph), 7.11 - 7.40 (m, 10 H, Ar-H).	24.41, 25.42, 27.49, 31.68 (t, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], 41.42 (d, CHCHCHPh), 42.23 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 50.75 (t, CH <sub>2</sub> Ph), 60.44 (d, CHCHCHPh), 73.79 (d, CPh), 126.50, 126.52, 127.31, 128.01, 128.17, 129.33 (d, CH), 136.36, 141.00 (s, C).	3444, 1635, 1557, 1452, 1028, 744, 698.
45	0.62 - 2.36 (m, 14 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], CHCHCHPh, CHCHCH-Ph, ]-CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -[], 3.36 - 3.97 (m, 7 H, CH <sub>2</sub> Ph, ]-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -[], CPh), 7.11 - 7.37 (m, 10 H, Ar-H).	25.04, 26.31, 29.49, 33.96 (t, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], 48.13 (d, CHCHCHPh), 51.54, 52.18 (t, ]-CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -[], CH <sub>2</sub> Ph), 61.83 (d, CHCHCHPh), 67.32 (t, -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -), 67.40 (d, CPh), 127.25, 128.57, 128.63, 128.71, 128.86 (d, CH), 141.34, 143.13 (s, C).	3446, 2924, 2852, 1627, 1451, 1383, 1251, 1106, 1070, 700.
46	0.53 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, CHCH <sub>3</sub> ), 2.19 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.46 - 2.65 (m, 1 H, CHCH <sub>3</sub> ), 3.23 (d, 1 H, J = 9.4, PhCH), AB-System (δ <sub>A</sub> = 3.57, δ <sub>B</sub> = 3.71, J = 13.1, CH <sub>2</sub> Ph), 3.93 (d, 1 H, J = 6.3, PhCH), 7.13 - 7.52 (15 H, Ar-H).	13.58 (t, CH <sub>3</sub> CH), 39.37 (d, CH <sub>3</sub> CH), 42.05 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 52.19 (t, CH <sub>2</sub> Ph), 64.80, 73.07 (d, PhCH), 127.18, 127.97, 128.36, 128.70, 128.77, 128.98, 129.10, 129.93 (d, CH), 136.48, 141.56, 142.63 (s, C).	3025, 2940, 2791, 1605, 1476, 1444, 1365, 1073, 1028, 754.

Tabelle 3

Beispiele-Nr.	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) / TMS) δ [ppm], J [Hz]	<sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) / TMS) δ [ppm]	IR ν [cm <sup>-1</sup> ]
47	0.70 - 1.89 (m, 9 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[, CHCHCHPh), 2.16 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.43 - 2.53 (m, 1 H, CHCHCHPh), 3.40 (d, 1 H, J = 10.9, CHPh), 7.09 - 7.42 (m, 5 H, Ar-H).	24.90, 25.13, 30.23, 31.83 (t, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[]), 38.17 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 45.13 (d, CHCHCHPh), 57.94 (d, CHCHCHPh), 76.65 (d, CHPh), 127.26, 128.03, 129.83 (d, CH), 137.29 (s, C).	3339, 2955, 2852, 2868, 1557, 1458, 1452, 1381.
48	0.40 - 2.60 (m, 13 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[, CHCHCHPh, ]-CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -[], 3.16 - 3.96 (m, 5 H, ]-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -[, CHCHCHPh), 4.19 (d, 1 H, J = 10.0, CHPh), 7.21 - 7.56 (m, 5 H, Ar-H).	25.41, 26.11, 27.26, 37.45 (t, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[]), 44.34 (d, CHCHCH), 51.56 (t, ]-CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -[]), 54.22 (d, CHCHCHPh), 67.40 (t, ]-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -[]), 67.71 (d, CHPh), 126.83, 127.41, 128.15, 128.59, 129.85 (d, CH), 137.56 (s, C).	3440, 2921, 2852, 1652, 1456, 1448, 1384, 1113, 1031, 703.
49	0.48 (d, 3 H, J = 6.8, CHCH <sub>3</sub> ), 2.15 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.65 - 2.41 (m, 1 H, CHCH <sub>3</sub> ), 3.13 (d, 1 H, J = 9.4, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH), 4.14 (d, 1 H, J = 6.0, CHNH <sub>2</sub> ), 7.09 - 7.42 (m, 10 H, Ar-H).	13.00 (q, CHCH <sub>3</sub> ), 40.75 (d, CHCH <sub>3</sub> ), 42.16 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 57.84 (d, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH), 72.94 (d, NH <sub>2</sub> CH), 127.09, 127.27, 128.03, 128.13, 128.37, 129.89 (d, CH), 136.54, 145.08 (s, C).	2950, 2929, 2858, 1729, 1452, 1383, 1185, 1029.
50	0.60 - 2.06 (m, 9 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[, CHCHCHPh), 2.50 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.10 - 3.19 (m, 2 H, CHPh, CHCHCHPh), 7.08 - 7.51 (m, 4 H, Ar-H).	25.01, 25.69, 30.01, 31.65 (t, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[]), 38.34 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 43.47 (d, CHCHCHPh), 69.72 (d, CHPh), 77.98 (d, CHCHCHPh), 127.22, 128.83, 128.95, 129.35 (d, CH), 133.27, 135.66 (s, C).	3430, 2929, 1635, 1438, 1062, 750.
51	0.60 - 2.06 (m, 9 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[, CHCHCHPh), 2.50 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.10 - 3.19 (m, 2 H, CHPh, CHCHCHPh), 7.08 - 7.51 (m, 4 H, Ar-H).	25.01, 25.69, 30.01, 31.65 (t, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[]), 38.34 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 43.47 (d, CHCHCHPh), 69.72 (d, CHPh), 77.98 (d, CHCHCHPh), 127.22, 128.83, 128.95, 129.35 (d, CH), 133.27, 135.66 (s, C).	

Tabelle 4

Beispiels-Nr.	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) / TMS) δ [ppm], J [Hz]	<sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) / TMS) δ [ppm]	IR ν [cm <sup>-1</sup> ]	MS (70 eV) m/z [%]
52	0.96 - 2.13 (m, 8 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], CHCHCHPh), 2.17 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.25 - 2.60 (m, 1 H, CHCHCHPh), 3.74 - 4.06 (m, 2 H, CHCHCHPh, CPh), 7.09 - 7.53 (m, 5 H, Ar-H).	21.86, 24.22, 27.45, 32.40 37 (t, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[]), 37.96 (d, CHCHCHPh), 41.25 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 68.97 (CHCHCHPh), 71.90 (d, CHCHCHPh), 127.85, 128.26, 130.24 (d, CH), 136.86 (s, C):	3405, 2929, 2857, 2782, 1450, 1384, 1068, 975, 752, 703.	232 [M <sup>+</sup> ] (13), 134 (100), 118 (5), 91 (9), 77 (3).
54	0.96 - 1.88 (m, 8 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], 2.23 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.31 - 2.56 (m, 1 H, CHCHCH), 3.94 - 4.03 (m, 1 H, CHCHCHPh), 4.90 (d, 1 H, J = 11.6, CPh), 7.20 - 7.48 (m, 4 H, Ar-H).	21.76, 24.63, 27.70, 32.37 (t, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[]), 38.50 (d, CHCHCHPh), 41.49 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 62.27 (CHCHCHPh), 72.56 (d, CPh), 126.42, 128.88, 130.41, 130.56 (d, CH), 132.68, 136.42 (s, C).	3434, 2929, 2859, 2782, 1643, 1463, 1062, 1035, 975, 754.	267 [M <sup>+</sup> ] (53), 167 (100), 130 (7).
55	0.89 - 1.87 (m, 8 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], 2.13 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.42 - 2.54 (m, 1 H, CHCHCH), 3.71 - 4.02 (m, 2 H, CHCHCHPh, CPh), 7.29 - 7.49 (m, 2 H, Ar-H), 8.41 - 8.56 (m, 2 H, Ar-H).	22.10, 23.72, 27.12, 32.33 (t, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[]), 38.10 (d, CHCHCHPh), 41.16 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 66.79 (CHCHCHPh), 71.13 (d, CPh), 123.43 (d, CH), 128.90 (s, C), 137.13, 149.33, 151.32 (d, CH).	3417, 2927, 2857, 1646, 1062, 1029, 977.	235 [M <sup>++</sup> ] 1], 217 (2), 164 (100), 119 (4), 92 (2).
57	0.95 - 1.94 (m, 8 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], 2.15 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.48 - 2.56 (m, 1 H, CHCHCH), 3.73 - 4.00 (m, 2 H, CHCHCHPh, CPh), 3.83 (s, 3 H, OMe), 6.94 - 7.01 (m, 2 H, Ar-H), 7.12 (d, 1 H, J = 7.5, Ar-H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H, Ar-H).	21.43, 24.92, 27.97, 32.32 (t, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[]), 38.02 (d, CHCHCHPh), 41.42 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 55.87 (CHCHCHPh), 73.01 (d, CPh), 111.30, 120.11, 122.38 (s, C), 128.64, 129.65 (d, CH), 158.98 (s, C).	3426, 2927, 2857, 2784, 1068, 975, 752, 703.	263 [M <sup>++</sup> ] 1] (3), 218 (2), 164 (100), 148 (12), 121 (7), 91 (8).
59	0.81 - 1.91 (m, 8 H, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[], CHCHCH), 1.98 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.20 - 2.46 (m, 2 H, CHCHCH), 3.51 - 3.69 (m, 1 H, CHCHCHPh), 4.73 (d, 1 H, J = 11.3, CPh), 7.29 - 7.41 (m, 2 H, Ar-H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H, Ar-H), 7.69 (d, 1 H, J = 8.0).	22.70, 23.41, 25.92, 32.55 (t, ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[]), 39.03 (d, CHCHCHPh), 40.99 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 60.88 (CHCHCHPh), 70.51 (d, CPh), 124.42 (d, CH), 127.92 (s, C), 128.37, 130.27, 131.56 (d, CH), 152.76 (s, C).	3417, 2931, 2859, 1527, 1455, 1068, 977.	277 [M <sup>+</sup> ] (12), 261 (3), 179 (100), 132 (37), 91 (5).

Tabelle 5

Beispiele-Nr.	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) / TMS $\delta$ [ppm], J [Hz]	<sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) / TMS $\delta$ [ppm]	IR $\nu$ [cm <sup>-1</sup> ]	MS (70 eV) m/z [%]
53	0.53 - 2.50 (m, 9 H, J)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[ , CHCHCH), 2.17 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.41 - 3.76 (m, 2 H, CHCHCHPh, CPh), 7.08 - 7.44 (m, 5 H, Ar-H).	25.03, 26.20, 29.29, 35.37 (t, J-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[ ), 41.32 (d, CHCHCHPh), 42.75 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 76.60 (CHCHCHPh), 78.00 (d, CPh), 127.79, 128.17 (d, CH), 137.45 (s, C).	3421, 2929, 2857, 2782, 1450, 1384, 1062, 1043, 1033, 975.	232 [M <sup>+</sup> ] (19), 134 (100), 91 (9), 77 (3).
56	0.57 - 2.07 (m, 9 H, J)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[ , CHCHCH), 2.14 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.44 - 3.63 (m, 2 H, CHCHCHPh, CPh), 7.29 - 7.56 (m, 2 H, Ar-H), 8.35 - 8.54 (m, 2 H, Ar-H).	24.83, 26.03, 29.22, 35.19 (t, J-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[ ), 41.22 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 42.47 (d, CHCHCHPh), 74.10 (CHCHCHPh), 77.77 (d, CPh), 123.37 (d, CH), 129.63 (s, C), 136.83, 149.32, 151.24 (d, CH).	3421, 2929, 2857, 1445, 1384, 1070, 1043, 977.	234 [M <sup>+</sup> ], 164 (5), 135 (100), 91 (5).
58	0.61 - 2.52 (m, 9 H, J)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[ , CHCHCH), 2.17 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.48 - 3.69 (m, 1 H, CHCHCHPh), 3.83 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 4.40 (d, 1 H, J = 11.1, CPh), 6.92 - 7.30 (m, 4 H, Ar-H).	25.08, 26.22, 28.87, 35.38 (t, J-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[ ), 41.59 (d, CHCHCHPh), 42.93 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 55.76 (q, OCH <sub>3</sub> ), 65.42 (CHCHCHPh), 77.98 (d, CPh), 110.70, 120.40 (d, CH), 122.75 (s, C), 127.99, 130.82 (d, CH), 159.16 (s, C).	3423, 2934, 2857, 2784, 1068, 975, 752, 703.	262 [M <sup>+</sup> ] (3), 164 (100), 148 (20), 121 (10), 91 (6).
60	0.92 - 2.49 (m, 9 H, J)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[ , CHCHCH), 2.07 (s, 6 H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.63 - 3.73 (m, 1 H, CHCHCHPh), 4.42 (d, 1 H, J = 10.6 Hz, CPh), 7.33 - 7.81 (m, 4 H, Ar-H).	24.75, 26.03, 28.42, 35.11 (t, J-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[ ), 41.40 (q, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 43.02 (d, CHCHCHPh), 67.78 (CHCHCHPh), 77.54 (d, CPh), 124.41, 128.54, 129.37 (s, C), 130.54, 131.81 (d, CH), 152.45 (s, C).	3415, 2936, 2864, 1523, 1455, 1068, 977.	277 [M <sup>+</sup> ] (20), 179 (100), 132 (37), 91 (30).

## Pharmakologische Untersuchungen

### Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot und J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25 bis 30 g verwendet.

Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02%igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der schmerzinduzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten. Alle Substanzen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (%Hemmung) der Writhingreaktion durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Hemmung} = 100 - \frac{\text{Writhingreaktionen der behandelten Tiere}}{\text{Writhingreaktionen der Kontrolltiere}} * 100$$

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 6 zusammengefaßt.

Tabelle 6

Beispiele- Nr.	%Hemmung der Writhingreaktion (Dosierung in mg/kg intravenös)	
1	54	(10)
2	67	(10)
3	85	(10)
4	34	(10)
5	49	(10)
6	62	(10)
7	56	(10)
8	40	(10)
9	75	(10)
10	59	(10)

Pharmazeutische Formulierung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels

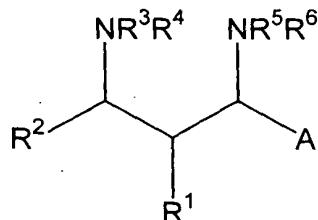
- 1 g des Hydrochlorids von (syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid wurde in 1 l Wasser für Injektionszwecke  
5 bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von Natriumchlorid auf isotone Bedingungen eingestellt.

10

Ansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,

5



I

worin

10            R<sup>1</sup>        C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl  
oder Aryl bedeutet,

R<sup>2</sup>        C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-  
Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder  
15            -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

wobei

20            R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,  
oder

25            R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, mit m = 2, 3, 4, 5 oder 6, bilden,  
wobei der -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ring unsubstituiert oder einfach  
oder mehrfach mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl

und/oder O-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;

- 5            R<sup>3</sup>            H, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)-R<sup>7</sup> bedeutet,
- 10          R<sup>4</sup>            H, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,
- 15          oder
- R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>            zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, mit n = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, mit X = O, S oder NR<sup>8</sup>, wobei -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- bzw. -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- unsubstituiert oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert ist, bilden;
- 20          R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>            unabhängig voneinander C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl bedeuten oder zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, mit o = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, mit Y = O, S oder NR<sup>9</sup>, wobei -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- bzw. -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- unsubstituiert oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert ist, bilden;
- 25          A            Aryl, Heteroaryl, C(=O)OR<sup>10</sup> oder 2-Propyl bedeutet;
- wobei
- 30          R<sup>7</sup>            C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

- R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, oder Heterocycll bedeuten;
- 5 R<sup>10</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl bedeutet;
- 10 wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegt,
- wobei
- 15 • N,N-Dimethyl-[phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-amin  
 • N,N-Dimethyl-[(2-morpholin-4-yl-cyclohexyl)-phenyl-methyl]-amin  
 • 4-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-pyrrolidin  
 • 4-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-morpholin  
 • 1-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-piperidin
- 20 • 1-[2-Methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-propyl]-piperidin  
 • N,N-Dimethyl-(2-methyl-1,3-diphenyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin  
 • N,N-Dimethyl-(2-methyl-1,3-diphenyl-3-(N,N-diethylamino)-propyl)-amin
- 25 • 4-(1,3-Diphenyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-morpholin  
 • N,N-Dimethyl-(2-methyl-1-phenyl-3-(morpholin-4-yl)-pentyl)-amin  
 • Benzyl-[2-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amin  
 • (2-Methyl-1,3-diphenyl-3-piperidin-1-yl-propyl)-propyl-amin
- 30 ausgenommen sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei

$R^1$   $C_{1-6}$ -Alkyl oder Aryl bedeutet,

$R^2$   $C_{1-6}$ -Alkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  oder Heteroaryl bedeutet,

5

wobei

$R^1$  und  $R^2$  nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heteroaryl sind,  
oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen  $-(CH_2)_m-$ , mit  $m = 3, 4$  oder  $5$  bilden;

10

$R^3$   $H$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heteroaryl oder  $C(=O)\text{-}R^7$  bedeutet,

$R^4$   $H$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  oder Heteroaryl bedeutet,

oder

15

$R^3$  und  $R^4$  zusammen  $-(CH_2)_n-$ , mit  $n = 4, 5$  oder  $6$ , oder  $-(CH_2)_2-$   
 $X-(CH_2)_2-$ , mit  $X = O$  oder  $NR^8$ , bilden;

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkyl, Aryl oder  $(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  bedeuten oder zusammen  $-(CH_2)_o-$ , mit  $o = 4, 5$  oder  $6$ , oder  $-(CH_2)_2\text{-}Y-(CH_2)_2-$ , mit  $Y = O$  oder  $NR^9$ , bilden;

20

A Aryl, Heteroaryl,  $C(=O)OR^{10}$  oder 2-Propyl bedeutet;

wobei

$R^7$   $C_{1-6}$ -Alkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heteroaryl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heteroaryl}$  bedeutet;

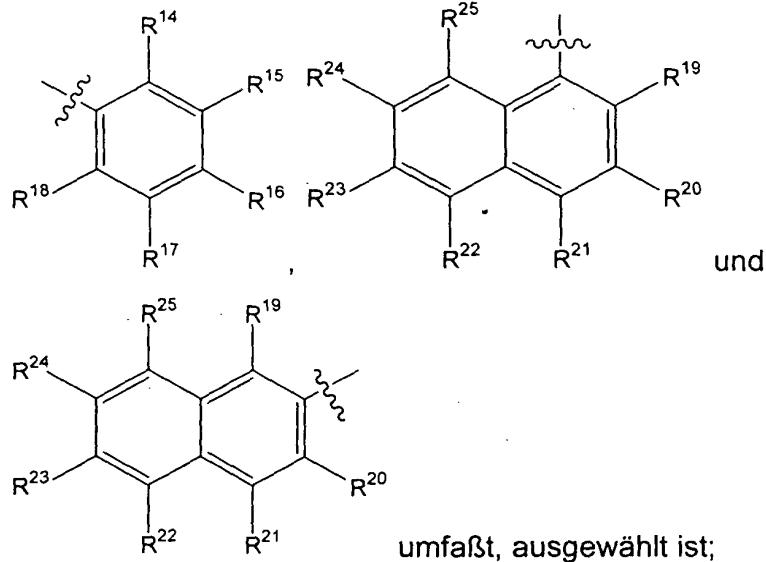
25

$R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander  $H$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  oder Heteroaryl bedeuten;

$R^{10}$   $C_{1-6}$ -Alkyl, Aryl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  bedeutet;

Aryl

ein Rest ist, der aus der Gruppe, die

 $R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}$  und  $R^{25}$ 

- 5                         unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>,  
                          OR<sup>11</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Phenyl, CN,  
                          CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> oder NO<sub>2</sub> bedeuten; und  
                          R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Phenyl,  
                          Benzyl oder Phenethyl bedeuten.

10

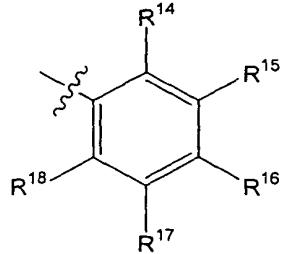
3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei

- 15                         R<sup>1</sup>                     Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl,  
                            sek.-Butyl, tert.-Butyl oder Phenyl bedeutet,  
                              R<sup>2</sup>                     Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl,  
                            sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl,  
                            Pyridinyl bedeutet,

wobei

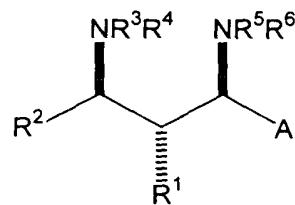
- 20                         R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>             nicht zugleich Phenyl oder Phenyl und Pyridinyl sind,  
                            oder  
                              R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>             zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, mit m = 3 oder 4, bilden;

- R<sup>3</sup> H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl,  
 sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, -CH<sub>2</sub>-Aryl<sup>1</sup> oder C(=O)-  
 R<sup>7</sup> bedeutet,  
 R<sup>4</sup> H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl,  
 sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl oder -CH<sub>2</sub>-Aryl<sup>3</sup> bedeutet,  
 5 oder  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, mit n = 4 oder 5, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, mit X = O oder NR<sup>8</sup>, bilden;  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-  
 10 Propyl, -CH<sub>2</sub>-Phenyl bedeuten oder zusammen  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, mit o = 4 oder 5, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, mit  
 Y = O oder NR<sup>9</sup>, bilden;  
 A Aryl<sup>4</sup>, unsubstituiertes oder einfach oder gleich oder  
 verschieden substituiertes Pyridinyl, C(=O)OR<sup>10</sup> oder 2-  
 15 Propyl bedeutet;  
 wobei  
 R<sup>7</sup> Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl,  
 sek.-Butyl, tert.-Butyl oder Aryl<sup>2</sup> bedeutet;  
 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander H, Methyl oder Phenyl  
 20 bedeuten;  
 R<sup>10</sup> Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl  
 oder Benzyl bedeutet; und  
 Aryl<sup>1</sup>, Aryl<sup>2</sup>, Aryl<sup>3</sup> und Aryl<sup>4</sup> unabhängig voneinander  
 25



bedeuten, wobei 2, 3, 4 oder 5 der  
 Reste R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> für H stehen und die  
 anderen Reste von R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> wie in  
 Anspruch 2 definiert sind.

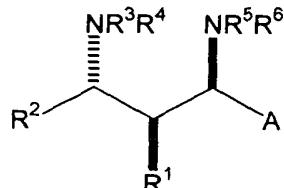
4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei
- R<sup>1</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet,
- R<sup>2</sup> Methyl, Ethyl oder Phenyl bedeutet,  
oder
- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- bilden;
- R<sup>3</sup> H, n-Propyl, -CH<sub>2</sub>-Phenyl oder C(=O)-R<sup>7</sup> bedeutet;
- R<sup>4</sup> H bedeutet;
- R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils Methyl bedeuten oder zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- bilden;
- A Phenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Nitrophenyl oder Pyridin-3-yl bedeutet; und
- R<sup>7</sup> Methyl, Phenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl oder 2-Methylphenyl bedeutet.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) als Diastereomer der Formel (syn,anti-I)
- syn,anti-I
- und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegt.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) als Diastereomer der Formel (anti,anti-I)



anti,anti-I

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegt.

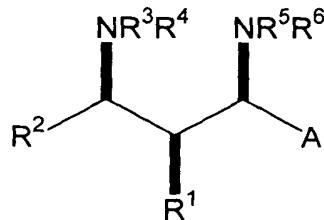
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) als Diastereomer der Formel (anti,syn-I)



anti,syn-I

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegt.

- 10 8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) als Diastereomer der Formel (syn,syn-I)



syn,syn-I

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegt.

- 15 9. Verbindung nach Anspruch 1, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, die ausgewählt ist aus:

- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
  - (syn,syn)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 5     • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
  - (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 10    • (anti,anti)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid
- 15    • (anti,anti)-2-Chlor-N-[2-(dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid oder sein Hydrochlorid
  - (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid oder sein Hydrochlorid
- 20    • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid oder sein Hydrochlorid
- 25    • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
  - (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid oder sein Hydrochlorid
- 30

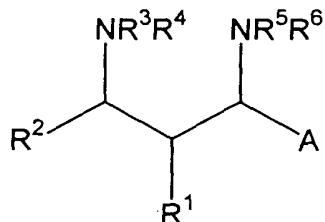
- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 5     • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid oder sein Hydrochlorid
- 10    • (anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 15    • (syn,syn)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]}-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]}-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 20    • (anti,anti)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]}-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 25    • (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]}-cyclohexyl}-benzamide oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]}-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 30

- (anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 5 • (syn,syn)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid oder sein Hydrochlorid \*
- (syn,syn)-N-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 10 • (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- 15 • (anti,anti)N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- 20 • (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- 25 • (anti,anti)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- 30 • (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin

- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-Chlor-N-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propyl)-benzamid
- (anti,anti)-3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propylamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin
- (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-propyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzyl-amin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzyl-amin
- (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-benzyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin

- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- 5     • (syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin

10    10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



I

worin

15    R<sup>1</sup>      C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Aryl bedeutet,

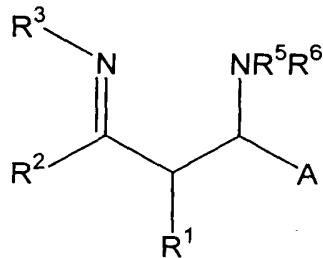
16    R<sup>2</sup>      C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

wobei

20    R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind, oder

25    R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, mit m = 2, 3, 4, 5 oder 6, bilden, wobei der -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder O-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;

- R<sup>3</sup> H, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- R<sup>4</sup> H bedeutet;
- 5 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl bedeuten oder zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, mit o = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, mit Y = O, S oder NR<sup>9</sup>, wobei -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- bzw. -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- unsubstituiert oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert ist, bilden;
- 10 A Aryl, Heteroaryl, C(=O)OR<sup>10</sup> oder 2-Propyl bedeutet;
- wobei
- R<sup>9</sup> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;
- 15 R<sup>10</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl bedeutet; dadurch gekennzeichnet, daß ein Imin der allgemeinen Struktur (II)



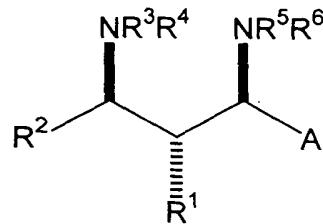
II

20 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind, mit einem geeigneten Reduktionsmittel umgesetzt wird.

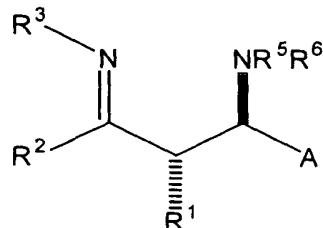
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Reduktionsmittel ein komplexes Hydrid ist.

25

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11 zur diastereo-selektiven Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (anti,anti-I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,

**anti,anti-I**

5 worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und A wie in Anspruch 10 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß ein Imin der allgemeinen Struktur (anti-II)

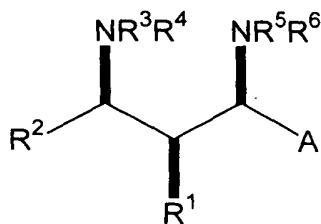
**anti-II**

10 10 worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind,

mit einem geeigneten Reduktionsmittel, insbesondere Zinkcyanoborhydrid ( $ZnCNBH_3$ ),  $LiBH_4$ ,  $NaBH_4$ ,  $NABH_3CN$  oder  $NaBH(OC(=O)CH_3)_3$ , in einem alkoholischen Lösungsmittel umgesetzt wird.

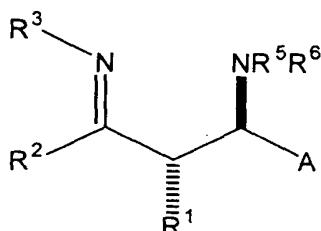
- 15 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit Zinkcyanoborhydrid,  $LiBH_4$ ,  $NaBH_4$ ,  $NABH_3CN$  oder  $NaBH(OC(=O)CH_3)_3$  in Methanol unter Erwärmen von  $0\text{ }^\circ C$  bis Raumtemperatur über 8 bis 24 h, vorzugsweise über 10 bis 14 h, durchgeführt wird.
- 20

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11 zur diastereo-selektiven Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (syn,syn-I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



**syn,syn-I**

- 5        worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und A wie in Anspruch 10 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß ein Imin der allgemeinen Struktur (anti-II)

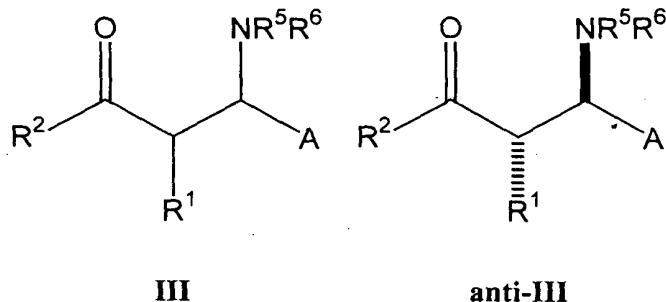


**anti-II**

- 10      worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind, mit einem geeigneten Reduktionsmittel, insbesondere L-Selectride oder Diisobutylaluminiumhydrid, in einem etherischen Lösungsmittel umgesetzt wird.

- 15      15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit L-Selectride oder Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydofuran unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur über 8 bis 24 h, vorzugsweise über 10 bis 14 h, durchgeführt wird.

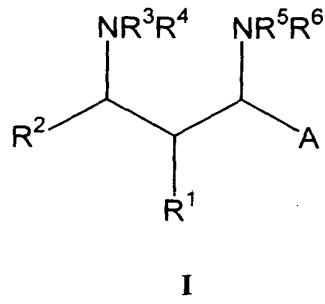
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Imin der allgemeinen Struktur (II) bzw. (anti-II) durch Umsetzung der Mannich-Base (III) bzw. (anti-III)



5 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und A wie in Anspruch 10 definiert sind,  
mit einem Amin der Formel R<sup>3</sup>NH<sub>2</sub>, wenn R<sup>3</sup> in Formel (II) bzw. (anti-  
II) nicht H bedeutet, und mit Ammoniumacetat, wenn R<sup>3</sup> in Formel (II)  
bzw. (anti-II) H bedeutet, in einem etherischen oder alkoholischen  
Lösungsmittel hergestellt wird.

10

17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



worin

15 R<sup>1</sup> C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Aryl bedeutet,

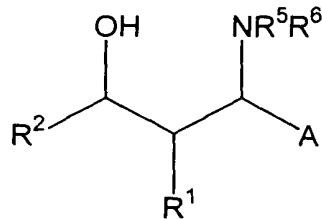
$R^2$  C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl,  
Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-  
Heterocyclyl bedeutet,

20 wobei

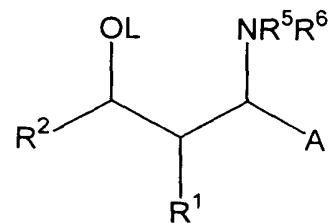
$R^1$  und  $R^2$  nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,

oder

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen  $-(CH_2)_m-$ , mit m = 2, 3, 4, 5 oder 6, bilden, wobei der  $-(CH_2)_m-$ -Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder O-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;
- 5 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> H bedeuten;
- R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl bedeuten oder zusammen  $-(CH_2)_o-$ , mit o = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder  $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$ , mit Y = O, S oder NR<sup>9</sup>, wobei  $-(CH_2)_o-$  bzw.  $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$  unsubstituiert oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert ist, bilden;
- 10 A Aryl, Heteroaryl, C(=O)OR<sup>10</sup> oder 2-Propyl bedeutet;
- 15 wobei
- R<sup>9</sup> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;
- R<sup>10</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, 20 Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl bedeutet;
- gekennzeichnet durch die Verfahrensschritte:
- (a) Überführung eines Aminoalkohols der allgemeinen Struktur (IV)



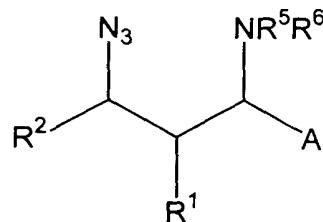
- 25 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind,  
in die Verbindung der allgemeinen Struktur (V)



V

worin L Mesyl oder Tosyl bedeutet;

(b) Überführung der Verbindung der allgemeinen Struktur (V) in ein Azid der allgemeinen Struktur (VI)



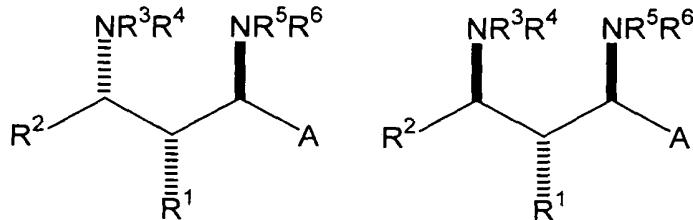
5

VI

und

(c) Reduktion des Azids der allgemeinen Struktur (VI) zu dem Diamin der allgemeinen Struktur (I).

- 10 18. Verfahren nach Anspruch 17 zur diastereoselektiven Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (syn,anti-I) bzw. (anti,anti-I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,

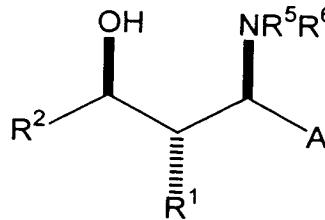


syn,anti-I

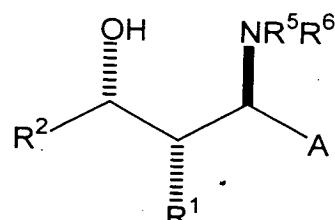
anti,anti-I

- 15 worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und A wie in Anspruch 17 definiert sind, gekennzeichnet durch die Verfahrensschritte:

(a') Überführung eines Aminoalkohols der allgemeinen Struktur (anti,anti-IV) bzw. (syn,anti-IV)



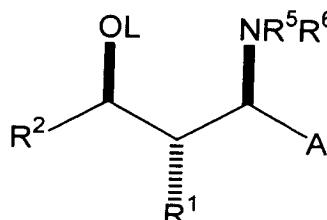
anti,anti-IV



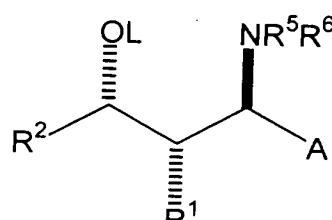
syn,anti-IV

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind,

in die Verbindung der allgemeinen Struktur (anti,anti-V) bzw. (syn,anti-V)



anti,anti-V

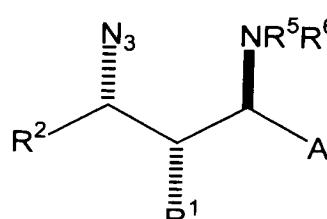


syn,anti-V

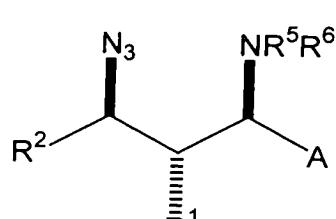
worin L Mesyl oder Tosyl bedeutet;

(b') Überführung der Verbindung der allgemeinen Struktur

(anti,anti-V) bzw. (syn,anti-V) in ein Azid der allgemeinen Struktur (syn,anti-VI) bzw. (anti,anti-VI)



syn,anti-VI

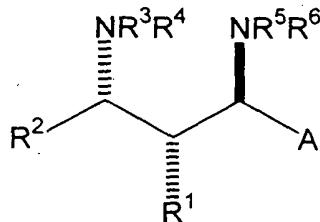


anti,anti-VI

und

(c') Reduktion des Azids der allgemeinen Struktur (syn,anti-VI) bzw. (anti,anti-VI) zu dem Diamin der allgemeinen Struktur (syn,anti-I) bzw. (anti,anti-I).

- 5 19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (syn,anti-I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,

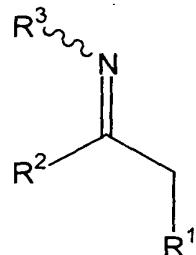


**syn,anti-I**

worin

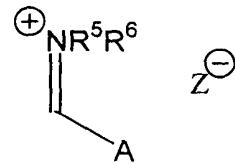
- 10      R<sup>1</sup>      C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, oder Aryl bedeutet,
- 10      R<sup>2</sup>      C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,
- wobei
- 15      R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,
- oder
- 15      R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, mit m = 2, 3, 4, 5 oder 6, bilden, wobei der -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder O-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;
- 20      R<sup>3</sup>      H, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- 25      R<sup>4</sup>      H bedeutet;

- R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, –(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)–C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)–Aryl bedeuten oder zusammen –(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>–, mit o = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder –(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–Y–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–, mit Y = O, S oder NR<sup>9</sup>, wobei –(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>– bzw. –(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–Y–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>– unsubstituiert oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert ist, bilden;
- 5 A Aryl, Heteroaryl, C(=O)OR<sup>10</sup> oder 2-Propyl bedeutet;
- wobei
- R<sup>9</sup> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, –(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)–C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, –(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)–Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;
- 10 R<sup>10</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, –(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)–C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder –(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)–Aryl bedeutet;
- 15 gekennzeichnet durch die Verfahrensschritte  
 (aa) Umsetzung eines Imins der allgemeinen Struktur (VII)



VII

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie oben in diesem Anspruch definiert sind, mit einem Iminiumsalz der allgemeinen Struktur (VIII)

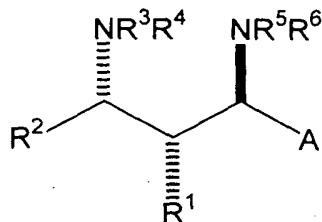


VIII

- 20 worin R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind und Z<sup>⊖</sup> ein geeignetes Gegenion darstellt; und

(bb) anschließende Reduktion.

20. Verfahren nach Anspruch 19 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (syn,anti-I)



5

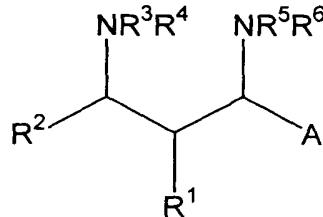
**syn,anti-I**

worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und A wie in Anspruch 19 definiert sind und  $\text{R}^3$  H bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß in einem weiteren Verfahrensschritt  
 (cc) eine Verbindung der allgemeinen Struktur (syn,anti-I), worin  $\text{R}^1$ ,  
 10  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und A wie in Anspruch 19 definiert sind und  $\text{R}^3$   
 $-(\text{CH}_2)-\text{Phenyl}$  bedeutet, wobei Phenyl mit  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein  
 kann, in Gegenwart eines Übergangmetalls, das aus Platin,  
 Palladium und Nickel ausgewählt ist, mit Wasserstoff ( $\text{H}_2$ ) umgesetzt  
 wird.

15

21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,

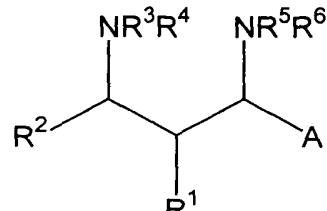


I

worin

- 20  $\text{R}^1$   $\text{C}_{1-12}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})-\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl  
 oder Aryl bedeutet,

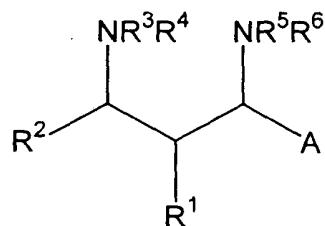
	$R^2$	$C_{1-12}$ -Alkyl, $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet, wobei
5	$R^1$ und $R^2$ oder $R^1$ und $R^2$	nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind, zusammen $-(CH_2)_m-$ , mit $m = 2, 3, 4, 5$ oder $6$ , bilden, wobei der $-(CH_2)_m$ -Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit $C_{1-6}$ -Alkyl, Aryl, $O-C_{1-6}$ -Alkyl und/oder $O-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ substituiert oder benzkondensiert ist;
10	$R^3$	$C(=O)\text{-}R^7$ bedeutet;
	$R^4$	H, $C_{1-12}$ -Alkyl, $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet;
15	$R^5$ und $R^6$	unabhängig voneinander $C_{1-12}$ -Alkyl, $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl oder $(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$ , mit $o = 3, 4, 5, 6$ oder $7$ , oder $-(CH_2)_2\text{-}Y\text{-}(CH_2)_2-$ , mit $Y = O, S$ oder $NR^9$ , wobei $-(CH_2)_o-$ bzw. $-(CH_2)_2\text{-}Y\text{-}(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert ist, bilden;
20	A wobei	Aryl, Heteroaryl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet;
	$R^7$	$C_{1-6}$ -Alkyl, $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet;
25	$R^9$	H, $C_{1-6}$ -Alkyl, $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder Heterocyclyl bedeutet;
30	$R^{10}$	$C_{1-6}$ -Alkyl, $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeutet;

- und die als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegt,  
 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Struktur (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind und R<sup>3</sup> H bedeutet, und die als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegt, mit einem Acylierungsreagenz umgesetzt wird.
- 5
- 10 22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Acylierungsreagenz ein Säurechlorid der allgemeinen Formel R<sup>7</sup>-C(=O)-Cl ist, worin R<sup>7</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet.
- 15 23. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Struktur (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, die/das als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegt,
- 
  
**I**
- 20 worin
- R<sup>1</sup> C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Aryl bedeutet,
- R<sup>2</sup> C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,
- 25 wobei
- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,

	oder	
5	R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>	zusammen $-(CH_2)_m-$ , mit m = 2, 3, 4, 5 oder 6, bilden, wobei der $-(CH_2)_m-$ -Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C <sub>1-6</sub> -Alkyl, Aryl, O-C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/oder O-(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;
10	R <sup>3</sup>	H, C <sub>1-12</sub> -Alkyl, C <sub>3-8</sub> -Cycloalkyl, -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-C <sub>3-8</sub> -Cycloalkyl, Aryl, -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)-R <sup>7</sup> bedeutet,
	R <sup>4</sup>	H, C <sub>1-12</sub> -Alkyl, C <sub>3-8</sub> -Cycloalkyl, -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-C <sub>3-8</sub> -Cycloalkyl, Aryl, -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)- Heterocyclyl bedeutet,
15	oder	
	R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup>	zusammen $-(CH_2)_n-$ , mit n = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$ , mit X = O, S oder NR <sup>8</sup> , wobei $-(CH_2)_n-$ bzw. $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C <sub>1-6</sub> -Alkyl substituiert ist, bilden;
20	R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup>	unabhängig voneinander C <sub>1-12</sub> -Alkyl, C <sub>3-8</sub> -Cycloalkyl, -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-C <sub>3-8</sub> -Cycloalkyl, Aryl oder (C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-Aryl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$ , mit o = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$ , mit Y = O, S oder NR <sup>9</sup> , wobei $-(CH_2)_o-$ bzw. $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C <sub>1-6</sub> -Alkyl substituiert ist, bilden;
25	A	Aryl, Heteroaryl, C(=O)OR <sup>10</sup> oder 2-Propyl bedeutet;
	wobei	
	R <sup>7</sup>	C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>3-8</sub> -Cycloalkyl, -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-C <sub>3-8</sub> -Cycloalkyl, Aryl, -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)- Heterocyclyl bedeutet;
30	R <sup>8</sup> und R <sup>9</sup>	unabhängig voneinander H, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>3-8</sub> -Cycloalkyl, -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-C <sub>3-8</sub> -Cycloalkyl, Aryl, -(C <sub>1-6</sub> -Alkyl)-Aryl, oder Heterocyclyl bedeuten;

$R^{10}$   $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  
Aryl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  bedeutet;

24. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (I) oder  
 5 eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, die/das als als  
Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines  
oder mehrerer Enantiomeren vorliegt,

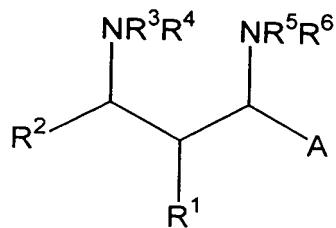


I

worin

- 10  $R^1$   $C_{1-12}\text{-Alkyl}$ ,  $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$   
oder Aryl bedeutet,
- 15  $R^2$   $C_{1-12}\text{-Alkyl}$ ,  $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder  
 $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  bedeutet,
- wobei
- 15  $R^1$  und  $R^2$  nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,  
oder
- 20  $R^1$  und  $R^2$  zusammen  $-(CH_2)_m-$ , mit  $m = 2, 3, 4, 5$  oder  $6$ , bilden,  
wobei der  $-(CH_2)_m-$ -Ring unsubstituiert oder einfach  
oder mehrfach mit  $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ , Aryl,  $O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl}$   
und/oder  $O\text{-}(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  substituiert oder  
benzokondensiert ist;
- 25  $R^3$  H,  $C_{1-12}\text{-Alkyl}$ ,  $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl,  
 $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  oder  $C(=O)\text{-}R^7$  bedeutet,

- R<sup>4</sup> H, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocycll oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)- Heterocycll bedeutet,
- oder
- 5 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, mit n = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, mit X = O, S oder NR<sup>8</sup>, wobei -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- bzw. -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- unsubstituiert oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert ist, bilden;
- 10 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl bedeuten oder zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, mit o = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, mit Y = O, S oder NR<sup>9</sup>, wobei -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- bzw. -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- unsubstituiert oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert ist, bilden;
- 15 A Aryl, Heteroaryl, C(=O)OR<sup>10</sup> oder 2-Propyl bedeutet; wobei
- R<sup>7</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocycll oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocycll bedeutet;
- 20 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, oder Heterocycll bedeuten;
- R<sup>10</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl bedeutet;
- 25 zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie und/oder Prophylaxe von Schmerz.
25. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, die/das als
- 30 Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegt,



worin

R<sup>1</sup>

C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, oder Aryl bedeutet,

5

R<sup>2</sup>

C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

wobei

10  
oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>

nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>

zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, mit m = 2, 3, 4, 5 oder 6, bilden, wobei der -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder O-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;

15

R<sup>3</sup>

H, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)-R<sup>7</sup> bedeutet,

R<sup>4</sup>

H, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

20

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>

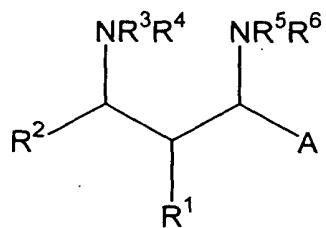
zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, mit n = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, mit X = O, S oder NR<sup>8</sup>, wobei -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- bzw. -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- unsubstituiert oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert ist, bilden;

25

- 5            R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>      unabhängig voneinander C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl,  
               -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl  
               bedeuten oder zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, mit o = 3, 4, 5, 6  
               oder 7, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, mit Y = O, S oder NR<sup>9</sup>,  
               wobei -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- bzw. -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- unsubstituiert  
               oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert ist, bilden;
- A            Aryl, Heteraryl, C(=O)OR<sup>10</sup> oder 2-Propyl bedeutet;
- wobei
- 10          R<sup>7</sup>            C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl,  
               Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-  
               Heterocyclyl bedeutet;
- R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>    unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl,  
               -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl,  
               oder Heterocyclyl bedeuten;
- 15          R<sup>10</sup>          C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl,  
               Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl bedeutet;  
               zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie und/oder  
               Prophylaxe von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder  
               Diarrhoe.
- 20

**Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Propan-1,3-diamin-Derivate der allgemeinen Struktur (I)



5

**I**

Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.

10